

PRONOSTIC ET RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS

*à propos de 220 observations colligées
en série à la clinique obstétricale
de Lyon de 1954 à 1962.*

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 24 Novembre 1964 pour obtenir
le grade de Docteur en Médecine par

BONCHE Marc

né le 11 Août 1937 à UNIEUX (Loire)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON
INTERNE DES HOPITAUX DE SAINT-ETIENNE

**PRONOSTIC ET RÉSULTATS
THÉRAPEUTIQUES
DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS**

*à propos de 220 observations colligées
en série à la clinique obstétricale
de Lyon de 1954 à 1962.*

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 24 Novembre 1964 pour obtenir
le grade de Docteur en Médecine par

BONCHE Marc

né le 11 Août 1937 à UNIEUX (Loire)

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE LYON
INTERNE DES HOPITAUX DE SAINT-ETIENNE

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens Honoraires: M. J. LÉPINE, Membre de l'Institut.

M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut.

Doyen: M. J.-F. CIER.

Assesseurs: MM. M. LEVRAT,
L. REVOL.

Professeurs Honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LÉPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATÉ, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

Professeurs

MM. CIBERT	Clinique urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVEN	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phtisiologie
CREYSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie soc.
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B

GUINET
TRILLAT
FREIDEL
MARION Joseph
DORCHE
DUMONT Louis
PERROT
CER J.-F.
PERRIN J.
MICHAUD Pierre
X...
X...
X...
X...

Clinique endocrinologique
Clinique de chirurgie orthopédique
Clinique stomatologique
Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
Matière médicale et législation pharmaceutique
Histologie et embryologie
Chimie
Physiologie A
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
Clinique de chirurgie cardiaque
Clinique des maladies infectieuses
Biologie médicale et pharmacodynamie
Clinique gynécologique
Thérapeutique

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER
BERTOYE
MANSUY
COLLET
SARROUY
LACROIX
LIARAS
LECUIRE
REVOL
GOINARD
CER André
PONT Maurice

Physique nucléaire appliquée à la médecine
Bactériologie
Neuro-chirurgie
Chimie générale et pharmaceutique
Clinique de pédiatrie et puériculture
Hygiène et climatologie
Clinique chirurgicale propédeutique
Neuro-chirurgie
Médecine générale
Thérapeutique chirurgicale
Pharmacie chimique et pharmacologie
Médecine générale

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN
FEROLDI
MORET
ODDOUX
DE SOLLIERS
DESPIERRES
TOLOT
GARIN

Parasitologie
Anatomie pathologique
Physique biologique
Botanique et cryptogamie
Chimie analytique
Médecine générale
Médecine du travail
Parasitologie

Maîtres de conférences agrégés titulaires

MM. CREYSSEL Roger
THIVOLET
PINET
GUYOTAT
DESCOTES
JOUVET
PEYRIN
TOMMASI
BUFFARD
LEJEUNE
DE MOURGUES F.
NAUSSAC
REBOUILLAT
ROMAGNY
DELAHAYE
DELEUZE

Chimie biologique
Hygiène
Electro-radiologie
Neuro-psychiatrie
Chirurgie générale
Pathologie expérimentale
Physique biologique
Anatomie pathologique
Electro-radiologie
Médecine générale et thérapeutique
Stomatologie
Maladies infectieuses
Chirurgie générale
Pédiatrie
Médecine générale
Anesthésiologie

GIRAUD	Electro-radiologie diagnostique et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BÉTHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo-phisitologie

Maîtres de conférences agrégés stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène
FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNARD	Bactériologie

Agrégés en exercice

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
DE MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTT	Neuro-psychiatrie
ALLÈGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse

Président: M. le Professeur H. PIGEAUD.

Assesseurs: M. le Professeur L. REVOL; M. le Professeur A. BERTOYE; M. le Professeur agrégé M. DUMONT.

A MES PARENTS

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance et de mon affection respectueuse.

A MES BEAUX-PARENTS

En témoignage de mon attachement le plus affectueux.

A MA FEMME

Avec tout mon amour.

A NOTRE FILS DIDIER

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. PIGEAUD

Professeur de Clinique obstétricale

Nous savons l'intérêt qu'il porte à la maladie hémolytique; il a bien voulu nous confier les observations de son service, puis il a accepté la présidence de notre jury, ce dont nous le remercions très vivement.

Nous le prions ici d'agréer l'expression de notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. REVOL

*Directeur du Centre de Transfusion sanguine
et de Dessication de Lyon*

Il a bien voulu s'intéresser à notre travail
et nous faire l'honneur de nous juger.

Nous le prions d'accepter ici nos vifs remer-
ciements et l'assurance de notre considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

*Professeur à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur de Lyon
Médecin des Hôpitaux de Lyon*

Il a su nous faire aimer la pédiatrie et a
inspiré notre orientation dans cette voie. Au
cours du semestre passé dans son service comme
externe, nous avons pu apprécier la richesse
prodigieuse de ses connaissances, sa grande pru-
dence thérapeutique et ses immenses qualités
humaines.

C'est un grand honneur pour nous de le
compter parmi nos juges. Nous le prions de croire
à la sincérité de nos sentiments respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUMONT

Accoucheur des Hôpitaux

Nous avons eu la chance de bénéficier directe-
ment de son enseignement à la Faculté, et son
précis d'obstétrique reste pour nous un modèle
de clarté et de précision.

Nous sommes flatté qu'il ait accepté de nous
juger; nous le prions d'agréer ici nos plus vifs
remerciements.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE LYON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. DESPIERRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. CLAVEL *in memoriam*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUILLEMIN

MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROCHET

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ F. TOLOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BERTOYE

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX STÉPHANOIS

MONSIEUR LE DOCTEUR P. JOSSERAND

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

MONSIEUR LE DOCTEUR C. DUBŒUF

Assistant des Hôpitaux de Saint-Etienne

A MONSIEUR LE DOCTEUR H. GABRIEL

Ancien Chef de Clinique - Assistant des Hôpitaux de Lyon

Il nous a guidé tout au long de ce travail.
Nous l'en remercions très vivement et le prions
d'accepter l'assurance de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOUVENCEAUX

Nous avons largement fait appel à ses travaux
et nous lui devons toutes les prévisions fœtales
et les dosages sérologiques ; nous espérons ne pas
avoir trahi sa pensée et nous le prions de recevoir
l'assurance de notre gratitude.

INTRODUCTION

L'étude du pronostic des iso-immunisations anti-Rh est actuellement en pleine évolution. Classiquement et jusqu'à ces dernières années, ce pronostic était fait en deux étapes :

1° Dans un premier temps, c'est un essai de prévision du groupe Rh de l'enfant à naître par l'étude du phénotype et du génotype paternels et celle de l'évolution des anticorps maternels tout au long de la grossesse.

2° Dans un second temps, c'est un essai de prévision du degré de l'atteinte fœtale par l'étude des antécédents obstétricaux maternels rapprochés du taux des anticorps en fin de gestation et du rang de la grossesse.

Ces méthodes classiques donnent des résultats parfaitement valables dans la majorité des cas d'iso-immunisations anti-Rh, comme nous le verrons ultérieurement ; cependant, l'existence de cas discordants a amené de nombreux auteurs à rechercher des moyens de pronostic plus précis, en particulier :

— la numération des réticulocytes maternels proposée par KONDI et JACOBESCU. Elle donnerait, selon MOULINIER, une prévision exacte du groupe Rh de l'enfant à naître dans 90 % des cas ;

— le dosage de la bilirubine indirecte maternelle dont le taux serait augmenté de façon significative, selon NEVANLINNA, lorsque l'enfant à naître est Rh positif.

Enfin, de nombreux chercheurs se sont attachés à étudier les modifications physico-chimiques du liquide amniotique :

— BEVIS tire du dosage du fer non hématique et de l'urobilinogène des renseignements non seulement sur le groupe Rh de l'enfant, mais aussi sur son degré d'atteinte.

— Pour WALKER, la mesure de la densité optique du liquide amniotique permettrait une prévision exacte du groupe de l'enfant à condition que la ponction soit pratiquée avant la 35^e semaine de la gestation.

La multiplicité de ces méthodes prouverait, si besoin en était, qu'aucune d'elles n'est encore pleinement satisfaisante.

Dans notre travail, nous faisons le point des possibilités du pronostic en nous basant sur les éléments classiques, à la lumière des 220 observations de la Clinique obstétricale de Lyon, colligées en série de 1954 à 1962.

Dans un dernier temps, nous envisageons les résultats fœtaux de la thérapeutique des iso-immunisations anti-Rh de l'ensemble de nos observations. Enfin, nous les comparons à ceux publiés par H. GABRIEL dans sa thèse (Lyon, 1954).

Nous exposerons notre travail selon le plan suivant :

Chapitre I. — *Matériel d'étude.*

- 1° Les iso-immunisations chez les primipares.
- 2° Les iso-immunisations chez les multipares.

Chapitre II. — *Le pronostic des iso-immunisations anti-Rh en cours de grossesse.*

- 1° Le pronostic du groupe Rh fœtal.
- 2° Le pronostic du degré d'atteinte fœtale.

Chapitre III. — *Les indications thérapeutiques.*

- 1° La prophylaxie.
- 2° Le traitement médical pendant la grossesse.
- 3° Le traitement obstétrical.
- 4° Le traitement curatif chez le nouveau-né.

Chapitre IV. — *Les résultats fœtaux.*

- 1° Les résultats immédiats.
- 2° Bilan de la mortalité en fonction de la thérapeutique.
- 3° Les résultats éloignés.
- 4° Les malformations congénitales.

Conclusions.

Tout au long de ce travail nous utilisons quelques abréviations dont voici la signification :

- AC = anticorps
- EST = exsanguino-transfusion
- B. de K. = bougie de Kraüse
- ASAT = accouchement spontané à terme
- RAM = rupture artificielle des membranes

CHAPITRE PREMIER

MATÉRIEL D'ÉTUDE

Notre étude envisage un nombre d'observations relativement élevé qu'il était difficile de colliger suivant le mode classique, aussi avons-nous utilisé pour chacune d'elles un système de grille où pouvaient prendre place tous les éléments qui intéressaient notre travail. Ainsi, chaque observation se trouve-t-elle résumée sur une fiche dont il est facile d'extraire tous les renseignements nécessaires à l'établissement des statistiques que nous reproduirons ultérieurement.

Matériellement parlant, chaque fiche résumant une observation est divisée en 15 colonnes.

La 1^{re} colonne est réservée à l'état civil maternel et aux renseignements généraux : nom de femme, nom de jeune fille, numéro de l'observation, rang de la gestation en cours, date probable de l'accouchement, enfin, groupe sanguin maternel.

La 2^e colonne : ici viennent prendre place tous les renseignements obstétricaux maternels : fausses couches éventuelles, état des enfants à la naissance, etc...

La 3^e colonne : elle est réservée à la surveillance de la grossesse actuelle en particulier, dosage des anticorps maternels. Notre travail fut grandement facilité par la standardisation de ces examens qui, à la clinique obstétricale de Lyon, sont systématiquement pratiqués lors des consultations des 3^e, 6^e et 8^e mois des grossesses hétérogènes ; éventuellement, nous faisons figurer ici la thérapeutique administrée pendant la gestation.

La 4^e colonne : nous y notons la date de l'accouchement par rapport à la date théorique du terme.

La 5^e colonne : concerne le mode d'accouchement : soit spontané, soit provoqué ; nous notons alors la technique utilisée (bougie de Krause, déclenchement médicamenteux, césarienne).

La 6^e colonne : elle est réservée au père présumé. Nous y notons son groupe sanguin, son phénotype, le pourcentage d'homo ou d'hétérozygotisme.

Dans les 4 colonnes suivantes viennent s'inscrire les résultats des examens pratiqués sur le sang du cordon lors de l'accouchement : groupe sanguin fœtal, test de Coombs, taux de bilirubine indirecte, taux d'hémoglobine.

Dans la 11^e colonne, nous recueillons l'impression faite par l'enfant à la naissance : aspect, vigueur ; son poids, celui du placenta, la date d'apparition de l'ictère.

La 12^e colonne centralise les données de l'examen clinique du nourrisson : hépato-splénomégalie, existence d'une ascite ou d'un hydrothorax, etc...

La 13^e colonne est réservée aux gestes thérapeutiques : abstention ; exsanguino-transfusion qui peut être itérative. Nous notons alors l'heure à laquelle elles sont faites par rapport à la naissance et la raison pour laquelle on les répète (taux anormal de bilirubine le plus souvent).

La 14^e colonne concerne l'évolution après la dernière exsanguino-transfusion.

La 15^e colonne, enfin, est réservée à l'examen clinique du nourrisson à la sortie du service ; en particulier l'examen neurologique.

Toutes les fois que ce fut possible, nous y avons fait figurer les renseignements sur son développement psycho-moteur (souvent obtenus lors d'un accouchement ultérieur de la mère).

Nous n'avons pas la prétention d'avoir extrait de cette façon toute la matière de l'observation, mais nous avons le sentiment d'avoir pu mettre en évidence de manière commode tous les éléments intéressant notre travail.

L'analyse de nos observations nous permet de grouper notre matériel d'étude suivant différentes rubriques :

1^o *Les iso-immunisations survenant au cours de la première grossesse :*

— soit à la suite d'hétéro-hémothérapie : 11 cas, 5,5 % des observations ;

— soit spontanément au cours de la grossesse : 3 cas, 1,5 % des observations.

2^o *Les iso-immunisations chez les multipares :* 206 cas, 94 % des observations environ.

1° LES ISO-IMMUNISATIONS CHEZ LES PRIMIPARES.

Le caractère exceptionnel des iso-immunisations survenant au cours de la première grossesse nous incite à rapporter ces observations dont certaines furent déjà publiées par F. MARTIN (thèse, Lyon, 1961).

A. — *Les iso-immunisations post-perfusionnelles.*

1^{re} OBS. (n° 1902, année 1955).

M^{me} D... appartient au groupe A₁Rh—. Elle a subi une transfusion per-opératoire lors d'une greffe osseuse pour scoliose. Son mari est ORh+, homozygote probable.

Lors de sa première grossesse en 1954 (n° 643), M^{me} D... accouche à terme d'un enfant ORh+ présentant un ictère précoce suivi d'anémie, dont le laboratoire montre l'origine hémolytique par iso-immunisation : Coombs direct positif dans le sang du cordon. Par ailleurs, 2 jours après l'accouchement, la mère présentait des agglutinines anti-Rh à 1/16 dans son sang.

Lors de sa seconde grossesse en 1955, M^{me} D... présentait :

- à 7 mois et demi des agglutinines à 1/8 ;
- à 8 mois des agglutinines à 1/16 ;
- à 8 mois et demi des agglutinines à 1/8.

Bien que les anticorps soient pratiquement stationnaires, on décide de provoquer l'accouchement 15 jours avant terme par B. de K.

On fait ainsi naître un enfant Rh+ présentant un ictère précoce et une hépato-splénomégalie. Dans le sang du cordon, le Coombs est positif à 3 croix, la bilirubine indirecte à 10 mg. Il s'agit donc d'une forme sévère nécessitant une EST précoce de 620 cm³ qui amène une évolution favorable.

L'enfant sort du service sans aucune séquelle neurologique.

2^e OBS. (n° 1739, année 1956).

M^{me} R... est ORh—. Elle a eu d'un premier mariage en 1945 et en 1950 deux enfants normaux non atteints. En 1952, elle subit, à l'occasion d'une hémoptysie, deux transfusions dont on ignore le groupe.

Le second mari de M^{me} R... est A₁Rh+, homozygote probable à 0,95.

En 1954, elle accouche prématurément d'un enfant qui décède deux heures après la naissance.

En 1955, elle accouche prématurément d'un enfant qui meurt rapidement.

En 1956, nouvelle grossesse suivie à la Clinique obstétricale.

Au 4^e mois, les anticorps sont à 1/2 048.

Au 7^e mois, les anticorps sont à 1/128.

Malgré la baisse des agglutinines au 7^e mois, on diagnostique cependant un enfant à naître Rh+ en raison de l'homozygotisme paternel, et l'on déclenche l'accouchement par B. de K. 3 semaines avant le terme. L'enfant ARh+ est en état de mort apparente et présente un tableau de pré-anasarque ; dans le sang du cordon, le Coombs est positif à 4 croix et la bilirubine indirecte atteint 8 mg. Malheureusement, l'enfant meurt avant que l'on puisse tenter une EST.

3^e OBS. (n° 1470, année 1957).

M^{me} L... est A₁Rh⁺; son mari ORh⁺ hétérozygote probable à 0,92.

En 1946, ASAT d'un enfant vivant, actuellement en bonne santé.

En 1947, elle subit une transfusion dont on ignore le groupe au cours d'une cholécystectomie.

En 1950, ASAT d'un enfant qui présente un ictère précoce et décède au 6^e jour.

En 1954, accouchement prématuré spontané à 7 mois d'un fœtus macéré.

En 1955, fausse couche à 2 mois nécessitant un curetage.

En 1956, nouvelle grossesse bien suivie sérologiquement.

Les anticorps sont à 1/256 au 2^e mois, à 1/512 au 3^e mois, à 1/1 024 au 4^e mois et à 1/256 à 8 mois.

L'accouchement a lieu spontanément un mois avant terme; l'enfant est Rh[—], avec un Coombs négatif et échappe à la maladie.

4^e OBS. (n° 2909, année 1958).

M^{me} N... est A₂Rh[—] et a présenté dans ses antécédents une tuberculose pulmonaire avec hémoptysies à répétition ayant motivé plusieurs transfusions.

En 1958, elle présente une grossesse dont le père est inconnu.

30 jours avant le terme présumé, les anticorps sont à 1/64 mais en légère augmentation par rapport au dosage pratiqué un mois auparavant. Pour cette raison, l'enfant est prévu Rh⁺.

L'accouchement a lieu spontanément 15 jours avant le terme. L'enfant est A₂Rh⁺, présente une grande pâleur ainsi qu'une cyanose. Dans le sang du cordon, on trouve une anémie à 1 400 000 globules rouges, un Coombs à 4 croix et 60 % d'érythrocytes.

Devant cette forme grave, on pratique immédiatement une ESR de 700 cm³ qui amène une amélioration rapide sur le plan clinique et une diminution progressive de la bilirubinémie sur le plan biologique. L'enfant quitte le service sans séquelles neurologiques.

5^e OBS. (*Pathologie de la grossesse*, registre 22, p. 64).

M^{me} J..., 28 ans, est ORh[—]; elle a subi en 1952, au cours d'une néphropexie, une transfusion de sang ORh⁺.

En 1956, à l'occasion de sa première grossesse, elle accouche 6 semaines avant terme d'un fœtus macéré. Deux jours après l'accouchement, dans le sang maternel, on trouve le Slide Test positif, le Coombs indirect positif, les anticorps à 1/256. Ces derniers, 10 jours plus tard, s'élèvent à 1/10 240.

En septembre 1958, M^{me} J... commence une nouvelle grossesse.

Au 2^e mois, les agglutinines sont à 1/512. Au 3^e mois, le laboratoire ne trouve aucune modification de l'activité anti-Rh. La mère est alors mise à la corticothérapie. Malgré cela, au 6^e mois, M^{me} J... accouche d'un fœtus macéré mort *in utero*, présentant un début d'anasarque.

6^e OBS. (n° 243, année 1959).

M^{me} R..., 24 ans, A₁Rh[—], a subi à l'âge de 15 ans une transfusion pour métrorragie. Son mari est ORh⁺, homozygote probable.

En 1955, elle accouche d'un garçon sur lequel on ne possède aucun renseignement.

En 1959 débute une seconde grossesse.

Au 2^e mois, les agglutinines sont à 1/8.

Au 5^e mois, les agglutinines sont à 1/16.

A 8 mois, les agglutinines sont à 1/16.

A 8 mois et demi, les agglutinines sont à 1/128.

Cette brusque augmentation des anticorps impose un accouchement prématuré provoqué par B. de K. 20 jours environ avant le terme présumé.

L'enfant BRh+ présente dès la naissance un subictère, mais sans splénomégalie.

Le Coombs sur le sang du cordon est positif à 2 croix.

Une ESR, pratiquée immédiatement, suffit à amener une évolution favorable.

7^e OBS. (n° 1348, année 1959).

M^{me} M... a 27 ans, est ORh—, son mari ORh+ est homozygote probable à 0,95.

Première grossesse en 1950 : naissance d'une fille indemne, mais la mère fait une hémorragie à la délivrance.

Deuxième grossesse en 1953 : naissance d'un garçon indemne. Pas d'hémorragie maternelle.

Troisième grossesse en 1954 : naissance d'un garçon indemne, mais la mère présente une grosse hémorragie qui oblige à pratiquer une révision utérine.

Quatrième grossesse en 1955 : naissance d'une fille indemne mais hémorragie maternelle nécessitant révision utérine et transfusion sanguine.

Cinquième grossesse en 1957 : naissance d'une fille indemne, mais encore importante hémorragie maternelle que l'on traite avec une transfusion de sang ORh+.

La sixième grossesse a lieu en 1959 et sera suivie par la Clinique obstétricale.

Au 6^e mois, les anticorps ne sont trouvés qu'à l'état de traces.

A 7 mois, ils atteignent le taux de 1/4.

A 7 mois et une semaine, ils sont retrouvés au même taux, mais il existe une augmentation de l'avidité anti-Rh, ainsi qu'un Slide Test et un Coombs indirect positifs. On admet alors qu'il s'agit d'une iso-immunisation faible et l'on met tout de même la mère au Cortancyl.

L'accouchement a lieu spontanément 48 heures avant le terme présumé. L'enfant qui a bon aspect, ne présente ni ictère ni splénomégalie. Dans le sang du cordon, le groupe est ORh+, le Coombs positif à 1 croix.

La bilirubine à 4,5 mg à la 13^e heure, n'atteindra jamais des chiffres obligeant à pratiquer une ESR. L'enfant quittera néanmoins le service en bon état.

Il s'est donc agi d'une forme sérologique pure dont il est difficile d'affirmer qu'elle est à mettre sur le compte de la transfusion.

8^e OBS. (n° 1354, année 1959).

M^{me} M... est A₁Rh—, son mari A₁Rh+, hétérozygote probable.

En 1957, après une grossesse normale et un accouchement suivi d'une hémorragie de la délivrance, M^{me} M... reçoit deux transfusions de sang Rh+ à la suite d'une erreur de groupage.

En 1958, après une 2^e grossesse normale, ASAT d'un enfant qui présente un ictère précoce et intense et qui subit pour cela 2 EST successives. Cet enfant est en bonne santé actuellement.

En 1959, la 3^e grossesse est suivie par le service.

A 5 mois et demi, le Slide Test et le Coombs sont positifs à 3 croix, les agglutinines sont à 1/128.

A 7 mois, les anticorps sont à 1/128, tombent à 1/64 à 7 mois et demi pour remonter à 1/128 à 8 mois, taux auquel on les retrouve à 8 mois et demi. Mais à ce moment, la radiographie objective l'atteinte fœtale sévère (ligne noire décrite par MM. PIGEAUD et NEUMANN).

Bien que le père soit hétérozygote, on déclenche cependant l'accouchement 15 jours avant le terme et l'on fait naître un enfant A₁Rh+, très pâle, avec un ictère précoce, un Coombs positif à 2 croix, une hémoglobine à 9,7 g, une bilirubine à 2,8 mg. Deux EST (à la 2^e et à la 40^e heure) sont nécessaires pour entraîner une évolution favorable.

9^e OBS. (n° 1155, année 1958, et n° 2949, année 1959).

M^{me} M..., âgée de 27 ans, est A₁Rh—, son mari est Rh+ hétérozygote probable.

Elle a subi une transfusion à l'âge de 18 ans en raison d'une anémie.

Sa première grossesse a lieu en 1957-1958.

A 8 mois, le Slide Test est positif à 2 croix, les agglutinines à 1/32 (aucune modification par rapport à 7 mois et demi).

A 8 mois et demi, le taux des anticorps est inchangé; on prévoit cependant un enfant à naître Rh+ et l'on déclenche l'accouchement par B. de K. On fait ainsi naître une fille ORh+, très pâle, mais sans hépatosplénomégalie. Dans le sang du cordon, le Coombs est positif à 3 croix, l'hémoglobine à 11 g, la bilirubine à 3,2 mg, les globules rouges sont à 3 700 000.

Il s'agit donc d'une maladie hémolytique à forme anémique, qu'une EST précoce et massive guérit complètement.

La deuxième grossesse de M^{me} M... a lieu en 1959.

Six semaines avant le terme, les agglutinines sont à 1/16. •

Quatre semaines avant le terme, leur taux reste inchangé.

Etant donné l'hétérozygotisme paternel et le taux faible des anticorps, on espère un enfant Rh—, mais par prudence on déclenche tout de même l'accouchement 15 jours avant le terme et l'on fait ainsi naître effectivement un enfant Rh— qui échappe à la maladie.

10^e OBS. (n° 2125, année 1960).

Il s'agit d'une première grossesse chez une mère A₁Rh— qui a reçu deux transfusions de sang Rh+. Le groupe sanguin et le phénotype paternels sont inconnus.

Au 6^e mois, les anticorps atteignent 1/64. Au 8^e mois, on ne les trouve plus qu'à 1/16, si bien qu'on laisse l'accouchement se faire spontanément 8 jours avant le terme présumé. L'enfant, à la naissance, ne présente qu'une discrète splénomégalie, un Coombs à 2 croix, une bilirubine indi-

recte à 3,2 mg, cependant que l'hémoglobine reste haute à 20,3 g. On s'abstient de toute thérapeutique et l'évolution est spontanément favorable sans que la bilirubine ne dépasse jamais 8 mg.

11^e OBS. (n° 309, année 1961).

Il s'agit d'une femme A₁Rh— ayant été transfusée en 1956 sans que l'on puisse obtenir des précisions sur le sang utilisé.

La première grossesse se situe en 1959. L'accouchement a lieu 3 semaines avant terme de façon spontanée, mais l'enfant décède à la 24^e heure dans un tableau d'ictère. Le diagnostic est porté rétrospectivement 10 jours plus tard sur un taux d'anticorps à 1/256.

En 1961, la malade consulte le service pour sa seconde grossesse.

Au 2^e mois, les anticorps sont à 1/16, montent à 1/32 à 4 mois pour retomber à 1/16 à 6 et 8 mois.

La mère reçoit 5 mg de Cortancyl par jour pendant les 2 derniers mois de sa grossesse. On fait naître l'enfant 17 jours avant terme par césarienne. Celui-ci présente immédiatement un ictère, une splénomégalie importante et une pâleur. Le Coombs est à 4 croix, la bilirubine à 5,1 mg, l'hémoglobine à 14,6 g.

Une *EST* précoce entraîne une évolution favorable, et l'enfant sort du service sans aucun signe neurologique.

B. — *Les iso-immunisations spontanées.*

1^{re} OBS. (n° 2033, année 1957).

M^{me} D... née C... est ORh—, son mari hétérozygote probable.

Pour sa première grossesse, elle accouche à terme d'un enfant normal qui présente dans la période néonatale une anémie de Ecklin. Au moment de l'accouchement, les agglutinines étaient à 1/64.

L'origine de cette iso-immunisation au cours de la première grossesse ne peut être déterminée avec certitude. Il ne semble pas que M^{me} D... ait été transfusée antérieurement avec du sang non iso-groupe ou qu'elle ait subi une hétéro-hémothérapie.

2^e OBS. (n° 1299, année 1959).

M^{me} F... est une primigeste qui accouche spontanément à terme; son enfant présente au 3^e jour un ictère sans hépato-splénomégalie. Dans le sang du bébé, on trouve un Coombs direct positif et une bilirubine indirecte à 15 mg.

Dans le sang maternel, 6 jours après l'accouchement, le Coombs indirect est positif à 1 croix et les anticorps sont retrouvés à un taux de 1/2 (en milieu albumineux).

L'évolution de l'ictère est favorable sans *EST*, la bilirubine indirecte ne dépassant jamais 18 mg.

Le laboratoire retient le diagnostic d'iso-immunisation anti-Rh faible avec anticorps incomplets.

3^e OBS. (n° 1422, année 1960).

Cette observation est beaucoup plus démonstrative que les deux précédentes.

M^{me} C... a été suivie au point de vue sérologique tout au long de sa première grossesse. Elle n'a jamais été transfusée, n'a pas présenté de fausse couche.

Elle n'a pas d'anticorps au 3^e mois; nous les voyons apparaître au 6^e mois au taux de 1/16 pour atteindre 1/32 au 8^e mois et s'y maintenir jusqu'au voisinage du terme.

On fait naître l'enfant par césarienne 8 jours avant terme. Celui-ci ne présente pas d'ictère ni aucun signe clinique de maladie hémolytique. Cependant, dans le sang du cordon, le Coombs est trouvé positif à 3 croix, la bilirubine indirecte à 2,5 mg %; elle montera d'ailleurs ultérieurement jusqu'à 16 mg.

Il s'est donc agité d'une forme sérologique pure de la maladie.

Cet enfant a été vu à l'âge de 3 ans dans le service du Professeur LACOMME à Paris où son développement psycho-moteur a été jugé normal.

En conclusion, les iso-immunisations survenant au cours d'une première grossesse restent rares, représentant environ 6 % de l'ensemble de nos observations. Il s'agit exceptionnellement d'iso-immunisations spontanées, et dans ce cas l'enfant est atteint de façon bénigne car le stimulus antigénique a été faible.

Le plus souvent, ce sont des iso-immunisations secondaires à une injection de sang non iso-groupe pour le facteur Rh. Dans nos observations, le stimulus antigénique est toujours une transfusion, mais on sait que ce peut être aussi une hétéro-hémothérapie, qu'il est souvent délicat de retrouver par l'interrogatoire.

Ces iso-immunisations post-transfusionnelles ont un pronostic beaucoup plus sévère comme le souligne F. MARTIN dans sa thèse (Lyon, 1961).

En effet, si l'on envisage le bilan foetal de nos 11 observations, pour 20 enfants nés de mères iso-immunisées par du sang non iso-groupe, on trouve :

- 2 enfants indemnes (pères hétérozygotes);
- 2 enfants atteints de façon légère;
- 8 enfants atteints gravement;
- 5 morts précoces;
- 3 morts *in utero*.

2^o LES ISO-IMMUNISATIONS CHEZ LES MULTIPARES.

Ce sont les plus nombreuses; en effet, elles représentent 94 % environ de l'ensemble de nos observations (207 cas).

97 fois le premier accident est apparu à la seconde grossesse qui fut donc primo-immunisante, ce qui représente 44 % des cas.

52 fois c'est la 3^e grossesse qui est primo-immunisante, soit 22 % des cas environ.

- 24 fois c'est la 4^e grossesse qui est primo-immunisante, soit 10 % des cas environ.
- 15 fois c'est la 5^e grossesse qui est primo-immunisante, soit 6,3 % des cas environ.
- 8 fois c'est la 6^e grossesse qui est primo-immunisante, soit 3,5 % des cas environ.
- 4 fois c'est la 7^e grossesse qui est primo-immunisante, soit 1,8 % des cas environ.
- 2 fois c'est la 8^e grossesse qui est primo-immunisante, soit 0,9 % des cas environ.
- 4 fois il fut impossible de déterminer quel fut le rang de la grossesse primo-immunisante.

Dans le tableau ci-dessous, nous comparons notre statistique avec celle de VAN LOGHEM et de ANDRÉ et coll. :

Rang de la grossesse	VAN LOGHEM sur 870 grossesses primo-immunisantes	ANDRÉ sur 774 grossesses primo-immunisantes	Notre statistique sur 220 grossesses primo-immunisantes
I	8 %	9,9 %	6 %
II	42,6 %	37,9 %	44 %
III	22,3 %	27,3 %	22 %
IV	14,9 %	11,6 %	10 %
V	5,4 %	6,7 %	6,3 %
VI	3,2 %	2,9 %	3,5 %
VII	1,8 %	1,8 %	1,8 %
VIII	0,9 %	0,1 %	0,9 %

Nos chiffres sont souvent extrêmement proches de ceux de ces auteurs.

CHAPITRE II

LE PRONOSTIC DES ISO-IMMUNISATIONS ANTI-RH EN COURS DE GROSSESSE

Nous ne nous étendrons pas sur le problème de la pathogénie de l'iso-immunisation au cours de la grossesse. Rappelons seulement que la théorie classique considère qu'il n'y a pas passage d'agglutinogène foetal au cours de la grossesse, du fait de l'intégrité de la barrière placentaire, mais que ce passage peut survenir au moment de la délivrance, expliquant ainsi l'intégrité de l'enfant issu de la première grossesse et l'apparition des accidents à partir de la seconde gestation.

Ce mécanisme n'est pas absolu : notre observation n° 1422 de juin 1960 est une démonstration de la possibilité du passage de l'agglutinogène Rh+ à travers la barrière placentaire au cours de la première grossesse puisque M^{me} C... ne possédait pas d'anticorps au 3^e mois et qu'ils sont apparus au 6^e mois.

Il faut donc admettre que l'agglutinogène peut traverser à partir de la première grossesse, mais qu'il entraîne exceptionnellement une iso-immunisation, alors que du fait d'une sommation du passage de l'agglutinogène à partir de la seconde grossesse, l'iso-immunisation survient plus fréquemment.

D'après MURRAY, certaines formules génotypiques sont plus susceptibles de donner lieu à des iso-immunisations : ainsi, R₂ (cDE) aurait une plus grande vertu immunisante que R₁ (CDe). Cependant, il ne semble pas que les travaux de KIRK, Vos et KELSALL corroborent ceux de MURRAY.

Un autre problème à discuter est celui de l'aptitude des femmes à sécréter des anticorps : il est certain que ces possibilités sont très variables d'une femme à l'autre.

Envisageons maintenant quels sont les éléments du pronostic dans les iso-immunisations. Nous avons vu qu'il y avait deux problèmes :

- 1° Prédiction du groupe Rh de l'enfant à naître.
- 2° Pronostic du degré d'atteinte fœtale.

1° LE PRONOSTIC DU GROUPE FŒTAL.

Il dépend essentiellement du phénotype paternel.

a) *Père homozygote*: tous les enfants à naître seront Rh+ avec une approximation variable suivant la formule trouvée par les agglutinations spécifiques. C'est ainsi que la probabilité d'homozygotisme est de :

0,95 pour R_1R_1 ou C/CDe

0,90 pour R_1R_2 ou C/cDE

0,85 pour R_2R_2 ou c/cDE/E

Dans notre travail, le phénotype paternel a été noté dans 137 cas au total.

Les pères étaient signalés homozygotes probables dans 87 observations et, dans tous ces cas, les enfants avaient été prévus Rh+ ; ils le furent tous effectivement.

b) *Père hétérozygote*: statistiquement, un enfant sur deux sera Rh— et échappera à la maladie hémolytique.

Pour prévoir un enfant Rh+, on se base sur la courbe des agglutinines dont le taux ascendant au cours de la grossesse est très évocateur. On connaît cependant la possibilité exceptionnelle de stimulation antigénique avec enfant à naître Rh—.

Si la courbe des agglutinines est descendante, en principe l'enfant sera prévu Rh—, la consommation d'anticorps par le fœtus dans les dernières semaines de la gestation étant un phénomène bien connu et interprété correctement à l'heure actuelle.

La courbe des agglutinines peut être stationnaire, et si l'on ne possède pas de dosage de début de gestation, le pronostic peut alors être impossible à faire.

Enfin, la possibilité de la disparition de l'iso-immunisation au cours de la grossesse avec fœtus Rh+ a aussi été décrite par LEWI ; ce fait serait très rare.

Pour l'ensemble de notre travail, il y eut 50 pères hétérozygotes probables.

Dans ce groupe, 34 fois la prévision du Laboratoire du Centre de Transfusion sanguine de Lyon fut correcte. En effet, 34 enfants prévus Rh+ le furent effectivement. Ceci représente un pourcentage de prévision correcte de 70 % environ.

Dans 16 cas, le pronostic du Laboratoire fut soit erroné (enfants prévus Rh+ et en fait Rh—), soit impossible en raison

d'un bilan incomplet ou de l'imperfection des méthodes utilisées, ou bien ce pronostic ne fut qu'une simple présomption trop fragile pour modifier l'attitude thérapeutique des accoucheurs.

Ainsi, dans le quart des cas d'hétérozygotisme paternel, le pronostic ne peut être fait par les méthodes classiques ; c'est dans ces conditions que l'étude du liquide amniotique prélevé par ponction trans-abdominale prend toute sa valeur.

Nous profitons de ce paragraphe pour rapporter les 16 erreurs de diagnostic du groupe sanguin de l'enfant à naître. Ce sont les 16 enfants Rh— nés de mères iso-immunisées et de pères hétérozygotes dont les observations ont déjà été colligées par SIMULA dans sa thèse (Lyon, 1964).

Les enfants Rh—

1^{re} OBS. (n° 1170, année 1956).

M^{me} P... née C... appartient au groupe A₂Rh— ; son mari est A₂Rh+, hétérozygote à 0,92. Comme antécédents obstétricaux, on retient chez cette femme :

En 1953, un accouchement normal d'un enfant de 2 400 g qui meurt à la 8^e heure de cause indéterminée.

En 1955, un accouchement à 7 mois d'un enfant de 2 300 g qui meurt à la 12^e heure de cause non précisée. Cependant, 3 mois après cet accouchement, on découvre chez la mère des agglutinines à 1/2, un test de Coombs positif et un Slide Test également positif.

Lors de la 3^e grossesse en 1956, à 3 mois, les agglutinines sont à 1/2 ; il en est de même aux 5^e et 7^e mois. A 8 mois, on les trouve à 1. Le D^r JOUVENCEAUX, dans son commentaire, dit alors que ce taux très faible laisse espérer un enfant Rh— et se demande si la mort précoce des deux premiers enfants peut être rattachée à cette iso-immunisation modérée.

A 8 mois et demi, les agglutinines sont encore au taux de 1.

L'accouchement est alors déclenché par rupture artificielle des membranes 15 jours avant le terme présumé et l'on fait ainsi naître un enfant A₂Rh— indemne et pesant 3 kg.

2^e OBS. (n° 487, année 1957).

M^{me} C... née C... appartient au groupe A₁Rh— ; son mari est hétérozygote.

Les 3 premières grossesses en 1946, 1948, 1951, ont évolué jusqu'au terme et les enfants n'ont pas présenté de troubles.

En 1954, le 4^e enfant présente à la naissance un ictère sévère et décède précocement.

La 5^e grossesse n'est pas suivie sérologiquement. La malade n'est vue dans le service qu'à 8 mois et demi avec des anticorps à 1/32. On décide alors, devant ce dosage isolé, de déclencher l'accouchement 15 jours avant le terme. L'enfant naît A₁Rh—, est indemne et pèse 3 600 g.

3^e OBS. (n° 2033, année 1957).

M^{me} D... née C... est ORh—; son mari serait hétérozygote.

Pour sa première grossesse, elle accouche à terme d'un enfant normal qui présente dans la période néo-natale une anémie de Ecklin. Au moment de l'accouchement, les anticorps étaient à 1/64.

L'origine de cette iso-immunisation au cours de la première grossesse reste indéterminée.

La seconde grossesse est suivie jusqu'au 6^e mois en dehors de Lyon.

A 3 et 6 mois, les anticorps sont trouvés à 1/512.

Au 8^e mois, dans le service, ils sont retrouvés au même taux et le laboratoire avance la possibilité d'une naissance d'enfant Rh+.

A cause de cette éventualité, l'accouchement est déclenché par B. de K. 15 jours avant terme. L'enfant est ORh—. Selon le D^r JOUVENCEAUX, l'erreur manifeste du laboratoire vient de l'imprécision de la méthode du dosage des anticorps par dilution.

4^e OBS. (n° 1564, année 1958).

M^{me} R... née D'A... est ORh—; son mari est probablement hétérozygote.

Sa 1^{re} grossesse a lieu en 1948 : ASAT, malheureusement l'enfant meurt quelques heures après la naissance de cause indéterminée.

La 2^e grossesse, en 1950, se termine par un ASAT avec un enfant en bonne santé.

Lors du 3^e accouchement, en 1953, l'enfant décède au bout de 20 minutes de cause également indéterminée.

Pour la 4^e grossesse, l'accouchement est déclenché 20 jours avant le terme et l'enfant doit subir une EST.

Après ces 4 grossesses, il y eut 3 fausses couches successives.

La 8^e grossesse est suivie par le service :

A 6 mois, les agglutinines sont à 1/64. Leur taux est identique à 7 et 8 mois, si bien que le D^r JOUVENCEAUX se refuse à faire un pronostic et affirme la grande valeur de la ponction du liquide amniotique dans un tel cas. En raison de cette incertitude, l'accouchement est déclenché 15 jours avant terme par B. de K., et l'on fait naître un enfant ORh— qui pèse 3 300 g.

5^e OBS. (n° 412, année 1959).

M^{me} L... est A₁Rh—; son mari ORh+ est hétérozygote probable à 0,92.

En 1951, l'enfant premier né présente un ictère précoce mais rétro-cédant rapidement.

Le deuxième né meurt à 4 jours de cause indéterminée.

La 3^e grossesse débute en 1958; au 6^e mois, les anticorps sont trouvés à 1/128 et restent à ce taux jusqu'à 8 mois et demi. Le D^r JOUVENCEAUX se refuse alors à tout pronostic. On décide cependant de déclencher l'accouchement 15 jours avant terme par B. de K. et l'on fait ainsi naître un enfant ORh— pesant 3 200 g.

6° OBS. (n° 527, année 1959).

M^{me} A... née F... est BRh—; ses règles ont toujours été très irrégulières.

Les six premiers nés après des accouchements normaux à terme n'ont pas fait d'ictère et sont en bonne santé. Au 3^e mois de la 6^e grossesse, la mère ne possédait pas d'agglutinines anti-Rh.

Pour la 7^e grossesse, à 6 mois, les agglutinines sont à 1/16, le Slide Test est positif à 2 croix ainsi que le test de Coombs indirect.

A 8 mois, les agglutinines sont toujours à 1/16, mais en augmentation légère par la méthode des dilutions.

Au voisinage du terme, les agglutinines sont encore au même taux, en augmentation légère cependant par rapport au dernier dosage.

La grossesse semblant se prolonger, l'accouchement est déclenché 15 jours après le terme présumé par mise en place d'une B. de K. L'enfant naît BRh— et pèse 4 200 g.

7° OBS. (n° 2065, année 1959).

M^{me} R... née D'A... (il s'agit de la même femme que celle de l'observation n° 1564, année 1958).

Pour sa 9^e grossesse, à 3 mois, les agglutinines sont à 1/32, atteignent 1/64 au 7^e mois pour se stabiliser ultérieurement à 1/32 à 8 mois et 8 mois et demi. A ce moment-là, les réticulocytes sont à un taux normal dans le sang maternel.

En raison de l'hétérozygotisme paternel, le D^r JOUVENCEAUX avance que l'on peut espérer un enfant Rh—.

Comme en 1958, on déclenche l'accouchement par B. de K. 15 jours avant terme et l'on fait naître un enfant ORh— qui pèse 3 600 g.

8° OBS. (n° 2163, année 1959).

M^{me} J... née R... est A₁Rh—; son mari est Rh+ hétérozygote probable à 0,92.

Les deux premiers nés en 1950 et 1953, après des accouchements normaux spontanés à terme, ne furent pas atteints.

Il y eut ensuite 3 fausses couches en 1955, 1956, 1957, au cours du 4^e mois de gestation.

Pour la 6^e grossesse qui nous intéresse, à 7 mois, les anticorps sont trouvés à 1/8; ils sont au même taux à 8 mois, sans modification par la méthode des dilutions, si bien que le D^r JOUVENCEAUX ne peut faire aucun pronostic.

Néanmoins, l'accouchement est déclenché 15 jours avant le terme et l'enfant naît ARh— et pèse 3 400 g.

9° OBS. (n° 2943, année 1959).

M^{me} M... née V... est A₁Rh—; son mari A₁Rh+ est hétérozygote probable.

Cette femme a été transfusée antérieurement avec du sang dont on ignore le groupe. Lors de sa 1^{re} grossesse, à 8 mois, on découvre des agglutinines à 1/32 (voir obs. n° 1155, année 1958, des iso-immunisations post-transfusionnelles); ces agglutinines restent à ce taux à 8 mois et demi, date à laquelle on déclenche l'accouchement par B. de K. L'enfant est

du groupe ORh+ et présente une maladie hémolytique typique qui nécessite une EST précoce.

Lors de la 2^e grossesse, les anticorps sont trouvés à 1/16 à 7 mois ; il en est de même à 8 mois, sans modification de l'activité, si bien que le laboratoire espère la naissance d'un enfant Rh—. En fait, l'accouchement a lieu spontanément 15 jours avant terme ; l'enfant est ORh—, donc indemne, et pèse 3 600 g.

10^e OBS. (n° 1375, année 1960).

M^{me} G... née C... est A₁Rh—.

Ses 2 premières grossesses en 1946 et 1947 se sont terminées par des ASAT avec des enfants non atteints. En 1949, il y eut 2 fausses couches successives dans le courant du 2^e mois. En 1950, M^{me} G... accouche à 7 mois et demi d'un macéré.

Nous trouvons ensuite 3 nouvelles fausses couches précoces (pendant le second mois) en 1951, 1955 et 1957.

Lors de sa 9^e grossesse, à 7 mois, les agglutinines sont à 1/64. Pour avancer un pronostic, le D^r JOUVENCEAUX attend un nouveau dosage et demande un phénotype paternel qui révèle l'hétérozygotisme à 0,92.

A 8 mois, les agglutinines restent à 1/64, mais elles sont trouvées en diminution au point de vue avidité. De ce fait, le D^r JOUVENCEAUX évoque la possibilité d'un enfant à naître Rh—.

Comme il ne s'agit que d'une hypothèse, l'accouchement est cependant déclenché 15 jours avant terme par B. de K. et l'on fait ainsi naître un enfant A₁Rh— qui pèse 3 280 g.

11^e OBS. (n° 2649, année 1960).

M^{me} C... appartient au groupe A₁Rh— ; son mari est A₁Rh+ hétérozygote à 0,92.

Sa première grossesse, en 1956, s'est terminée par un accouchement spontané d'un enfant normal, non atteint, actuellement en bonne santé.

Lors de sa 2^e grossesse, on découvre à 6 mois des anticorps à 1/16, un Slide Test et un test de Coombs positifs à 1 croix. A 7 mois et demi, leur taux passe à 1/32, ce qui laisse prévoir par le laboratoire un enfant Rh+. Dix jours avant le terme présumé, leur taux est immuable, ce qui fait écrire au Professeur PIGEAUD que l'enfant a de fortes chances d'être Rh+. Comme les conditions sont favorables, on provoque l'accouchement par RAM et l'on a la grande surprise de constater que l'enfant est Rh—, indemne, mais malheureusement porteur d'une atrésie œsophagienne dont il sera opéré avec succès.

12^e OBS. (n° 1258, année 1961).

M^{me} B... née P... appartient au groupe ORh— ; le groupe et le phénotype paternels sont inconnus.

Les 2 enfants premiers nés n'ont pas présenté d'ictère et sont en bonne santé.

En 1957, à Valence, après un accouchement prématuré provoqué, M^{me} B... donne le jour à un enfant qui présente une maladie hémolytique et qui doit subir de ce fait une EST précoce qui amène une évolution favorable.

Lors de sa 4^e grossesse, aux 6^e et 7^e mois, les agglutinines dosées à

Valence sont trouvées à 1/4. La malade entre alors à la Clinique obstétricale 20 jours environ avant le terme présumé où l'on déclenche l'accouchement sans nouveau dosage d'anticorps semble-t-il. L'enfant est ORh—, est indemne et pèse 2 900 g.

13^e OBS. (n° 2784, année 1961).

M^{me} L... née G... est ORh—, son mari est ORh+, hétérozygote probable à 0,92.

Comme antécédents obstétricaux, on retient : une grossesse normale en 1957 avec un ASAT, puis 2 fausses couches au 3^e mois en 1959 et 1960.

Lors de la 4^e grossesse, les agglutinines à 5 mois, 7 mois, 8 mois et demi, sont trouvées à 1/16, sans aucune variation par la méthode des dilutions. Le D^r JOUVENCEAUX déclare alors que ce taux constant d'anticorps doit logiquement faire espérer un enfant Rh—.

On déclenche cependant l'accouchement par B. de K. 10 jours avant terme et l'on fait naître un enfant ORh— qui pèse 2 600 g.

14^e OBS. (n° 595, année 1962).

M^{me} C... appartient au groupe A₂Rh—.

En 1956, la première grossesse n'est pas troublée; elle se termine par un ASAT avec un enfant en bonne santé.

En 1960, pour sa seconde grossesse, elle accouche spontanément à 8 mois et demi; au moment de l'accouchement, les anticorps sont trouvés à 1/256. L'enfant est atteint gravement et doit subir une ESR avec succès au pavillon S.

La 3^e grossesse, en 1962, n'est suivie sérologiquement que tardivement et à 8 mois, les agglutinines dosées en dehors de Lyon sont trouvées à 1/128, le Slide Test est positif à 2 croix ainsi que le test de Coombs indirect.

A 8 mois et demi, dans le service, les agglutinines ne sont plus qu'à 1/64, mais le Coombs est à 3 croix, le Slide Test à 2 croix. Le D^r JOUVENCEAUX affirme que la prévision du groupe sanguin fœtal ne peut être faite sans la détermination du phénotype paternel.

L'accouchement est alors déclenché 15 jours avant terme par B. de K. L'enfant est A₁Rh— et pèse 3 000 g.

15^e OBS. (n° 678, année 1962).

M^{me} L..., cliente du Professeur PIGEAUD, appartient au groupe ORh—; le phénotype de son mari est inconnu.

Les 2 premières grossesses ne furent pas troublées et les enfants sont en bonne santé.

Le 3^e enfant, né en 1954, présente un ictère précoce et décède à la 3^e heure.

En 1956, M^{me} L... accouche spontanément à terme d'un enfant mort-né.

La 5^e grossesse est suivie par le service : à 3 mois, les anticorps sont à 1/8; il en est de même à 6 mois.

La gestante n'est revue qu'en fin de grossesse, au moment du terme présumé. L'accouchement est déclenché, et l'on fait ainsi naître un enfant ORh— qui pèse 2 760 g.

16° OBS. (n° 1330, année 1962).

M^{me} B... née H... appartient au groupe BRh—.

Ses 3 premières grossesses se passent sans incident. La 4° aboutit à une fausse couche au 5° mois. Les 5° et 6° grossesses se terminent par un ASAT avec des enfants en bonne santé.

La 7° grossesse donne lieu à une fausse couche au cours du 2° mois.

Les 8° et 9° grossesses sont normales; les enfants nés spontanément à terme ne sont pas atteints par la maladie hémolytique.

La 10° grossesse est suivie par le service: les anticorps se maintiennent à 1/32 du 6° mois à 8 mois et demi, date à laquelle on les trouve en augmentation légère par la méthode des dilutions. Ceci, d'après le Dr JOUVENCEAUX, pourrait être en faveur d'un enfant Rh+.

L'accouchement est alors déclenché à 8 mois et demi par rupture artificielle des membranes. L'enfant naît BRh— et pèse 3 500 g.

En conclusion à ce paragraphe nous pouvons dire :

— 5 fois le diagnostic d'enfant à naître Rh— fut suspecté mais non affirmé avec certitude par les hématologues, si bien que les accoucheurs, dans un souci d'extrême prudence, déclenchèrent cependant l'accouchement;

— 5 fois le pronostic fut impossible en raison de bilans incomplets (absence de phénotype paternel, dosage d'anticorps trop épisodique);

— 3 fois, malgré un bilan classique très complet, le pronostic fut impossible à faire;

— 3 fois, enfin, le diagnostic fut erroné. Ceci s'expliquerait, selon le Dr JOUVENCEAUX, par l'imprécision des méthodes de dosage utilisées.

Pour la suite de l'exposé de notre travail, nos statistiques ne porteront plus que sur 204 observations car nous soustrayons de notre étude les observations des enfants nés Rh— qui ne furent pas intéressés par la maladie hémolytique.

2° LE PRONOSTIC DU DEGRÉ D'ATTEINTE FËTAL.

C'est un problème extrêmement délicat, non encore parfaitement résolu. Classiquement, pour le résoudre, on s'aide des antécédents obstétricaux maternels et du taux en fin de gestation des anticorps de la mère, tout en sachant cependant que ces éléments n'ont qu'une valeur relative.

A. — Rôle des antécédents obstétricaux maternels.

On admet que la maladie hémolytique s'aggrave au cours des grossesses successives. S'il en est ainsi, nous devons trouver une augmentation significative du pourcentage des formes graves au fur et à mesure que le rang de la gestation s'élève. C'est ce que nous avons essayé de vérifier sur l'ensemble de nos observations.

Pour ce faire, nous avons individualisé des formes légères (comprenant les formes sérologiques pures ainsi que les observations n'ayant pas nécessité d'EST), des formes sévères (ayant nécessité une ou plusieurs EST), des morts précoces, des morts *in utero*.

Voici nos résultats :

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 2^e grossesse : 28 cas.

Formes légères	8 cas	28,5 %
Formes sévères	19 cas	67,8 %
Morts précoces	0 cas	
Morts <i>in utero</i>	1 cas	3,6 %

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 3^e grossesse : 46 cas.

Formes légères	8 cas	17,4 %
Formes sévères	30 cas	65 %
Morts précoces	4 cas	8,7 %
Morts <i>in utero</i>	4 cas	8,7 %

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 4^e grossesse : 40 cas.

Formes légères	7 cas	17,5 %
Formes sévères	25 cas	62,5 %
Morts précoces	3 cas	7,5 %
Morts <i>in utero</i>	5 cas	12,5 %

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 5^e grossesse : 30 cas.

Formes légères	6 cas	20 %
Formes sévères	13 cas	43,3 %
Morts précoces	2 cas	6,6 %
Morts <i>in utero</i>	9 cas	30 %

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 6^e grossesse : 20 cas.

Formes légères	5 cas	25 %
Formes sévères	10 cas	50 %
Morts précoces	2 cas	10 %
Morts <i>in utero</i>	3 cas	15 %

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 7^e grossesse : 12 cas.

Formes légères	2 cas	16,6 %
Formes sévères	9 cas	75 %
Morts précoces	0 cas	
Morts <i>in utero</i>	1 cas	8,4 %

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 8^e grossesse : 8 cas.

Formes légères	0 cas	
Formes sévères	8 cas	100 %
Morts précoces	0 cas	
Morts <i>in utero</i>	0 cas	

Maladie hémolytique anti-Rh lors de la 9^e grossesse : 7 cas.

Formes légères	0 cas	
Formes sévères	4 cas	57 %
Morts précoces	1 cas	14,3 %
Morts <i>in utero</i>	2 cas	28,6 %

Maladie hémolytique anti-Rh au-delà de la 9^e grossesse : 6 cas.

Formes légères	0 cas	
Formes sévères	5 cas	83 %
Morts précoces	0 cas	
Morts <i>in utero</i>	1 cas	17 %

Si l'on met à part les observations de primigestes qui appartiennent au groupe des iso-immunisations post-transfusionnelles, pour lesquelles la gravité de l'affection est admise par tous, on se rend facilement compte de :

— la disparition pratiquement complète des formes légères au-delà de la 7^e grossesse ; à partir de la 8^e grossesse, toutes les atteintes sont sérieuses.

— Parallèlement, les formes sévères et les morts *in utero* augmentent.

— La relative constance à un taux modéré des morts précoces est frappante. C'est dire que le risque de mort par maladie hémolytique anti-Rh pour un enfant né vivant reste faible, quels que soient les antécédents obstétricaux maternels. Ce risque reste toujours voisin de 10 %.

Cependant, ces chiffres n'ont qu'une valeur statistique, et il peut arriver, comme l'ont souligné de nombreux auteurs, qu'une iso-immunisation diminue d'intensité au fur et à mesure de l'élévation du rang de la gestation, sans que l'on puisse déterminer la cause de ce phénomène.

C'est le cas de notre observation n° 2523 (octobre 1960) :

cette femme a eu, lors de sa 3^e grossesse, un enfant très sévèrement atteint. Pour la 4^e grossesse, on avait prévu une forme sérieuse, d'autant que les anticorps terminaux étaient relativement élevés ; or, au moment de l'accouchement, on a la surprise de constater que l'enfant ne présente qu'une forme sérologique pure.

Il faut tout de même reconnaître que ces cas restent très rares.

B. — *Rôle du taux terminal des anticorps maternels.*

Il semble actuellement admis par la majorité des auteurs que le taux des agglutinines maternelles en fin de gestation est un des meilleurs éléments de la prévision du degré d'atteinte fœtale ; il existerait statistiquement un rapport entre ce taux d'anticorps et le degré de l'atteinte du fœtus.

Nous avons tenté de revoir nos observations sous cet angle ; voici les résultats que nous obtenons :

Anticorps inférieurs ou égaux à 1/2 : 8 cas.

Formes légères	6 cas	75 %
Formes sévères	2 cas	25 %
Morts précoces	0 cas	
Morts <i>in utero</i>	0 cas	

Anticorps à 1/4 : 13 cas.

Formes légères	10 cas	76 %
Formes sévères	3 cas	24 %
Morts précoces	0 cas	
Morts <i>in utero</i>	0 cas	

Anticorps à 1/8 : 24 cas.

Formes légères	7 cas	30 %
Formes sévères	15 cas	62 %
Morts précoces	1 cas	4 %
Morts <i>in utero</i>	1 cas	4 %

Anticorps à 1/16 : 41 cas.

Formes légères	9 cas	22 %
Formes sévères	28 cas	68 %
Morts précoces	4 cas	10 %
Morts <i>in utero</i>	0 cas	

Anticorps à 1/32 : 24 cas.

Formes légères	5 cas	21 %
Formes sévères	14 cas	56 %

Morts précoces	1 cas	4 %
Morts <i>in utero</i>	5 cas	20 %

Anticorps à 1/64 : 32 cas.

Formes légères	2 cas	6 %
Formes sévères	23 cas	68 %
Morts précoces	1 cas	3 %
Morts <i>in utero</i>	6 cas	18 %

Anticorps à 1/128 : 19 cas.

Formes légères	1 cas	5 %
Formes sévères	7 cas	36,5 %
Morts précoces	2 cas	10,5 %
Morts <i>in utero</i>	9 cas	47 %

Anticorps à 1/256 : 13 cas.

Formes légères	0 cas	0 %
Formes sévères	9 cas	72 %
Morts précoces	1 cas	7,7 %
Morts <i>in utero</i>	3 cas	23 %

Anticorps à 1/512 : 5 cas.

Formes légères	0 cas	0 %
Formes sévères	4 cas	80 %
Morts précoces	0 cas	0 %
Morts <i>in utero</i>	1 cas	20 %

Anticorps supérieurs ou égaux à 1/1 024 : 7 cas.

Formes légères	0 cas	0 %
Formes sévères	5 cas	72 %
Morts précoces	0 cas	0 %
Morts <i>in utero</i>	2 cas	28 %

De l'exposé de ces résultats il ressort que :

— Lorsque les anticorps sont bas (inférieurs à 1/8), il n'y a aucune mortalité foetale, ni par mort précoce, non plus que par mort *in utero*.

— Lorsque les anticorps sont élevés (supérieurs ou égaux à 1/64), on assiste à la disparition progressive des formes légères qui devient totale lorsqu'on atteint le taux de 1/256. Dans tous ces cas, la mortalité reste constamment au-dessus de 20 %.

— Lorsque les anticorps sont compris entre 1/8 et 1/64, les formes légères représentent de 20 à 30 % des observations; la mortalité reste comprise entre 10 et 20 % environ.

C. — *Essai de pronostic.*

Nous allons maintenant essayer de voir si a priori, c'est-à-dire pendant la grossesse, il n'était pas possible de prévoir la gravité de l'atteinte fœtale en utilisant le taux terminal à 8 mois et demi des anticorps maternels et les antécédents d'iso-immunisation maternels.

Pour cela, nous avons très arbitrairement divisé nos observations en plusieurs groupes : formes légères n'ayant pas nécessité d'EST ; formes sévères ayant nécessité une EST ; formes sévères ayant nécessité plusieurs EST ; formes sévères ayant entraîné la mort précoce du fœtus ; enfin, formes sévères ayant entraîné la mort du fœtus *in utero*. Nous essayerons de voir s'il existe entre ces groupes des différences appréciables portant sur les anticorps et les antécédents permettant un pronostic.

a) *Les formes bénignes n'ayant pas nécessité d'EST.*

Nous avons pu en réunir 39 observations, ce qui représente le 1/5 environ des cas observés. Notons tout de suite que dans ce groupe, il n'y eu aucune mort fœtale à déplorer, ni aucune atteinte neurologique ultérieure.

1. Remarquons que dans ce lot, 25 enfants étaient absolument indemnes, ne présentant aucun signe clinique à la naissance, ni les jours suivants. En particulier, ils ne firent pas d'ictère et n'eurent ni hépato ni splénomégalie. Le diagnostic a été établi sur le test de Coombs en général faiblement positif dans le sang du cordon et sur l'existence d'agglutinines dans le sang maternel. La bilirubine indirecte est dans ces cas pratiquement toujours inférieure à 3 mg % lors de la naissance ; deux fois cependant, elle fut trouvée à 4 mg %.

Il s'agit donc de formes sérologiques pures de la maladie.

L'étude du taux des anticorps maternels en fin de grossesse confirme la valeur de cet examen dans la prévision du degré d'atteinte fœtale. En effet, dans l'immense majorité des cas (21 fois sur 25), leur taux est inférieur ou égal à 1/32.

Dans ce groupe de 25 observations, 21 mères n'avaient aucun antécédent d'iso-immunisation même minime, bien qu'elles aient eu, sauf 4 d'entre elles, au moins 2 grossesses antérieures.

Il est par ailleurs curieux de constater que 2 mères de ce groupe avaient eu auparavant des enfants gravement atteints et exsanguino-transfusés (n° 2523, oct. 1960, et n° 226, janv. 1960). Il peut donc y avoir, dans certains cas, une diminution de la gravité de l'iso-immunisation d'une grossesse à l'autre.

2. Dans les 14 observations restantes, l'enfant a présenté à la naissance au moins un signe clinique : soit ictère discret apparaissant plus ou moins rapidement, soit hépato ou splénomégalie. Dans ces observations également, le Coombs est toujours faiblement positif et la bilirubine indirecte inférieure à 3 mg %. Le taux terminal des anticorps, enfin, est toujours inférieur ou égal à 1/32.

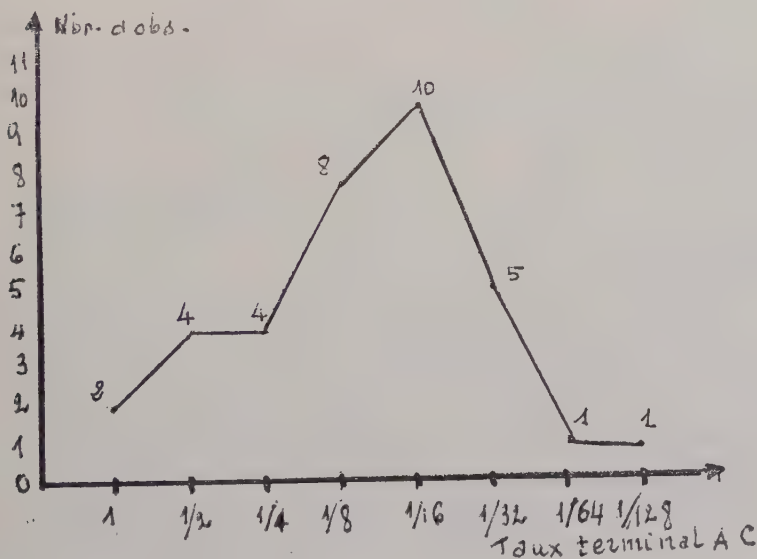
Dans ce lot, 9 mères sur 14 n'avaient aucun antécédent d'iso-immunisation antérieure.

Parmi les 5 observations restantes, une mère avait déjà perdu un enfant de maladie hémolytique sévère (n° 2423, oct. 1959); deux autres avaient eu des enfants gravement atteints et exsangüino-transfusés (n° 1959, août 1961, et n° 2739, déc. 1962); les deux mères restantes avaient eu des enfants faiblement atteints.

Ainsi, pour l'ensemble de ce groupe, ce qui nous a frappé c'est :

- le peu d'antécédents d'iso-immunisation des mères;
- surtout la valeur pronostique du taux des agglutinines en fin de gestation.

Voici d'ailleurs le tableau de la répartition du taux terminal des anticorps pour l'ensemble de ce groupe.



Pour en finir avec ce groupe, il nous faut dire un mot du mode d'accouchement :

Pour ces 39 observations, dans 27 cas on a laissé la grossesse évoluer jusqu'à son déclenchement spontané, ce qui montre que le pronostic avait été établi de façon suffisamment précise.

Onze fois, par contre, une bougie de Kraüse fut placée ; cette indication fut posée :

— 4 fois devant des anticorps limités à 1/32 en fin de gestation ;

— 4 fois en raison d'antécédents d'iso-immunisation avec nécessité d'EST, ou d'antécédents majeurs avec mort fœtale ;

— 1 fois devant la découverte fortuite de l'iso-immunisation tout près du terme ;

— 2 mères n'auraient pas dû être déclenchées car elles avaient des anticorps bas à 1/8 et ne possédaient pas d'antécédents.

Une mère subit une césarienne (n° 1422, juin 1960) avec des AC à 1/32 en fin de grossesse bien qu'elle ne possédât pas d'antécédents, pour raisons mécaniques.

En résumé, pour cet ensemble de 39 observations, le pronostic fut établi de façon satisfaisante puisque rétrospectivement les déclenchements abusifs y furent rares.

b) Les formes sévères ayant nécessité une EST.

Nous pouvons faire état de 95 observations, ce qui représente environ 50 % de notre travail. Ainsi, un enfant sur deux atteint de maladie hémolytique par incompatibilité Rh peut être guéri par une seule exsanguino-transfusion précoce. Il n'y eut chez ces enfants aucune séquelle neurologique tardive.

Les antécédents maternels (1 observation est ininterprétable) :

Dans 38 cas, nous n'avons trouvé aucun antécédent (formes graves d'emblée).

30 mères avaient des antécédents sérieux d'iso-immunisation avec nécessité d'EST dans 21 cas.

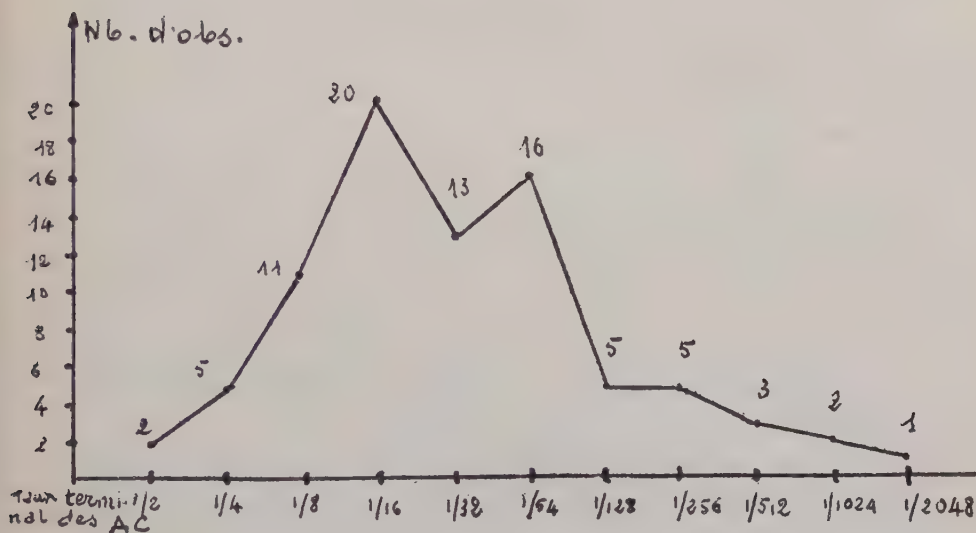
27 mères avaient déjà perdu un enfant de maladie hémolytique.

2 mères avaient eu des enfants porteurs d'ictère nucléaire.

Les anticorps terminaux :

Il semble que la courbe ait une légère tendance à se déplacer

vers la droite en direction des taux élevés. Cependant, il faut remarquer que des femmes qui ont des anticorps bas peuvent avoir des enfants sérieusement atteints, alors que d'autres qui ont des anticorps très élevés ont des enfants qui ne le sont pas davantage.



Le mode d'accouchement :

34 femmes accouchèrent spontanément à terme ; elles avaient des anticorps bas et ne possédaient pas ou peu d'antécédents d'iso-immunisation.

43 femmes furent déclenchées par bougie de Kraüse :

— 9 d'entre elles en raison d'antécédents inquiétants malgré des anticorps inférieurs à 1/32 ;

— 9 autres en raison d'anticorps élevés (3 fois à 1/32 et 6 fois au-dessus de 1/64) malgré l'absence de tout antécédent ;

— 16 femmes, parce qu'elles possédaient à la fois des anticorps élevés et des antécédents inquiétants ;

— 9 femmes, enfin, bénéficièrent d'une attitude systématique : accouchement provoqué malgré des anticorps bas et l'absence d'antécédents. L'impossibilité d'un pronostic très précis dans tous ces cas, et le fait que les enfants n'eurent pas à souffrir de cette attitude, justifient pleinement à nos yeux cette façon de faire adoptée par les accoucheurs lyonnais.

Donc, pour 68 femmes sur 77, le pronostic était très aisé à établir et il le fut de façon satisfaisante puisqu'il n'y eut aucune mort foetale à déplorer.

Enfin, il y eut 13 césariennes qui furent motivées par :

- 6 fois pour bassin rétréci ;
- 1 fois pour placenta praevia ;
- 1 fois pour malformation utérine ;
- 1 fois pour présentation transversale ;
- 2 fois pour des antécédents obstétricaux péjoratifs ;
- 2 fois pour des antécédents obstétricaux péjoratifs associés à des anticorps élevés.

Il y eut aussi 5 déclenchements médicamenteux.

c) *Les formes sévères ayant nécessité des exsanguino-transfusions itératives.*

Nous faisons état de 29 observations ayant nécessité 2 exsanguino-transfusions et d'une observation en ayant nécessité 3 consécutives. Toutes se sont soldées par un départ en bon état général, sans aucune séquelle neurologique.

L'étude des antécédents est toujours un élément précieux du pronostic. En effet, hormis une observation de primigeste iso-immunisée par une transfusion non iso-groupe, et 6 observations de mères sans antécédents (la forme sévère étant alors la première manifestation de la maladie hémolytique), dans tous les cas, il existait des antécédents fâcheux :

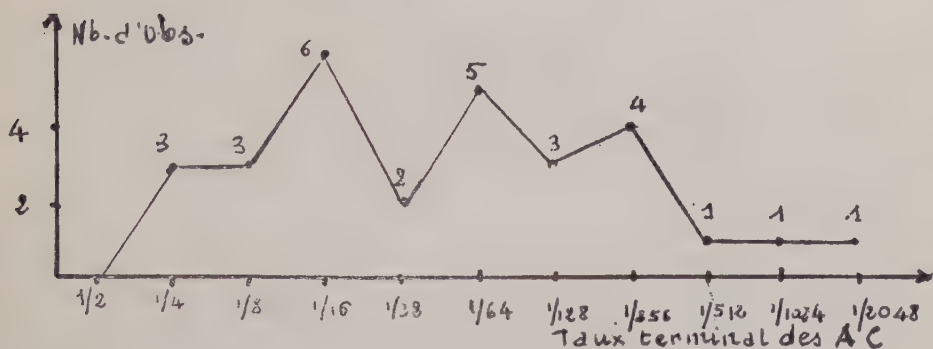
— 14 mères avaient déjà perdu un enfant par forme gravissime, parfois même plusieurs, et avaient eu d'autres enfants sévèrement atteints ;

— 8 mères n'avaient à déplorer que des atteintes sévères, mais sans mortalité foetale.

L'étude des anticorps :

Dans 50 % des cas (15 fois sur 30), leur taux est supérieur

ou égal à $1/64$, ce qui représente encore un glissement vers la droite de la courbe par rapport aux groupes précédents. En même temps, la courbe a tendance à s'étaler en direction des taux élevés.



Le mode d'accouchement :

Il y eut 21 déclenchements par bougie de Kraüse :

- 8 pour des anticorps bas mais des antécédents chargés ;
- 4 pour des anticorps hauts en fin de grossesse ;
- 7 pour des anticorps élevés et des antécédents chargés ;
- 2 mères bénéficièrent d'une attitude systématique (aucun antécédent et anticorps bas) et l'atteinte grave de l'enfant a montré le bien-fondé de cette attitude.

Il y eut 3 césariennes :

- 2 pour bassins étroits ;
- 1 pour siège et anticorps très élevés.

Six mères accouchèrent spontanément :

- 2 avaient des anticorps bas ($1/4$ et $1/16$), avaient déjà perdu un enfant ; elles accouchèrent avant la mise en place de la bougie de Kraüse ;
- 4 avaient des anticorps élevés et des antécédents, mais accouchèrent aussi avant le déclenchement.

Nous voyons donc que la suspicion de la gravité de l'atteinte fœtale était très facile à acquérir dans la grande majorité des cas.

d) *Les morts précoces.*

Nous avons éliminé les morts précoces qui ne sont pas dues à l'iso-immunisation (affections intercurrentes, malformation congénitale incompatible avec la vie).

Nous pouvons cependant en rapporter 12 observations, ce qui représente un pourcentage de mortalité de l'ordre de 5,8 %.

Nous avons recherché *les antécédents des mères* de ces enfants :

— 6 mères, toutes des multipares, ont déjà perdu au moins un enfant par maladie hémolytique ;

— 3 autres mères avaient déjà eu un enfant antérieurement atteint sévèrement ; l'un de ces enfants présente d'ailleurs un gros retard psycho-moteur ;

— 1 femme n'avait comme antécédents obstétricaux que 3 fausses couches (à 2 mois, 4 mois et 5 mois) ;

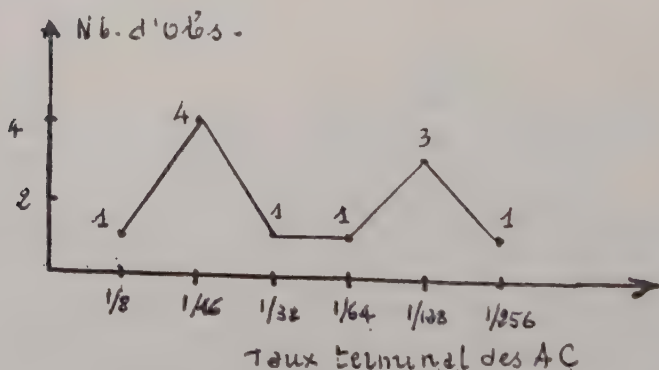
— 1 autre femme ne possédait aucun antécédent d'iso-immunisation ;

— 1 observation est inutilisable.

Le taux des anticorps est peu démonstratif :

Dans 5 cas, le taux des anticorps en fin de grossesse était supérieur ou égal à $1/64$, ce qui habituellement n'a rien de catastrophique.

Pour les autres cas (plus de 50 %), les anticorps étaient bas, ce qui est extrêmement troublant.



e) *Les morts in utero.*

Depuis les travaux de WALKER et MURRAY, on admet que le risque de mort *in utero* est voisin de 10 % s'il n'y a pas eu de mort *in utero* antérieure dans les antécédents maternels, tandis que ce risque s'élève à 80 % si la mère a déjà perdu un enfant *in utero*.

Nous avons tenté de vérifier ces chiffres :

Nous avons trouvé 42 mères possédant des antécédents de mort *in utero* ; pour elles, il n'y eut à déplorer que 12 morts fœtales *in utero*, ce qui représente un risque qui ne dépasse pas 28,5 %.

Dans le groupe des observations restantes, 161 femmes n'avaient pas d'antécédents de mort *in utero* ; il n'y eut que 16 morts fœtales, ce qui représente bien un risque de 10 %.

Donc il nous semble, à la lumière de nos observations, que le chiffre avancé par ces auteurs soit beaucoup trop pessimiste. Peut-être faut-il admettre qu'il est possible d'éviter la répétition de tels accidents à condition d'appliquer largement l'accouchement prématuré provoqué tel qu'on le pratique à la Clinique obstétricale de Lyon. Nous ne possédons pas, par ailleurs, assez d'observations où la corticothérapie maternelle fut utilisée pour en tirer des conclusions valables (6 cas).

Nous avons cependant pu réunir 28 observations de mort *in utero*, mais il y eut 29 morts fœtales à cause d'une grossesse gémellaire, ce qui représente 14,2 % des observations d'iso-immunisations que nous avons rencontrées.

Pour les antécédents :

— 11 fois, nous avons trouvé une mort *in utero* antérieure dans la fratrie, soit dans 39 % des cas ;

— 7 fois, présence dans les antécédents d'une mort rapide par maladie hémolytique, soit 25 % des cas ;

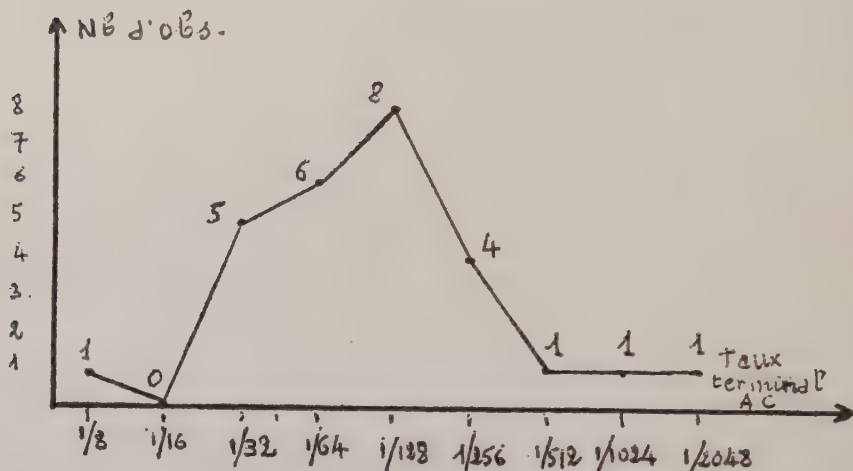
— 5 fois, des enfants sévèrement atteints et exsanguinotransfusés, soit 17,8 % des cas ;

— 1 mère a été immunisée par une transfusion non isogroupe ;

— 2 fois cependant, en présence de multipares, nous n'avons retrouvé aucun antécédent d'iso-immunisation.

Donc, quand survient une mort *in utero*, dans 80 % des cas on retrouve des antécédents extrêmement péjoratifs.

Pour les anticorps terminaux (1 observation est ininterprétable) :



Donc, deux tiers de ces femmes ont des anticorps supérieurs ou égaux à 1/64. Toutes les autres (sauf 2) avaient des antécédents très péjoratifs faisant suspecter une atteinte sérieuse.

f) Conclusion.

Ainsi, en rapprochant les antécédents obstétricaux maternels du taux terminal des anticorps en fin de gestation, on peut dans un assez grand nombre de cas se faire une idée du degré de l'atteinte fœtale.

En effet, il est exceptionnel qu'une mère qui possède des anticorps bas et des antécédents peu chargés ait un enfant très sévèrement atteint.

De même, il est très rare de voir une mère avec des antécédents péjoratifs et des anticorps élevés accoucher d'un enfant présentant une forme légère ou sérologique pure.

Cependant, dans ce travail, nous avons rencontré quelques observations de formes graves d'emblée alors que les mères ne possédaient pas d'antécédents de maladie hémolytique.

De même, nous avons été frappé par la possibilité d'atteintes extrêmement sérieuses avec des taux modérés d'anticorps et aussi, à l'opposé, par la naissance d'enfants presque indemnes alors que

leurs mères possédaient des agglutinines à un taux considéré comme catastrophique.

Il faut tout de même reconnaître que tous ces cas ne sont pas très nombreux.

En résumé, l'étude couplée des antécédents maternels et des agglutinines apporte des présomptions de grande valeur, mais en aucun cas il ne s'agit d'une certitude pouvant conduire à une abstention thérapeutique.

CHAPITRE III

LES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

1^o LA PROPHYLAXIE.

L'insémination artificielle par un donneur Rh—, la ligature des trompes ou l'avortement thérapeutique seraient certes des méthodes efficaces, mais elles posent des problèmes moraux et religieux trop évidents pour que nous ayons à les développer ici.

L'avortement thérapeutique n'est pas admis en France pour le cas qui nous intéresse, car l'iso-immunisation ne met pas en danger la vie de la mère, sauf en cas de fibrinolyse par mort du fœtus *in utero*.

2^o LE TRAITEMENT MÉDICAL PENDANT LA GROSSESSE.

Nous ne reviendrons pas sur les traitements médicaux proposés avant l'apparition des corticoïdes ; leur faillite ne fait plus de doute. Un historique très détaillé sur la question a été publié récemment par JOUVENCEAUX et M^{me} D. MICHAUD.

Quant à l'efficacité de la corticothérapie, elle nous semble difficile à affirmer. C'est aussi l'impression que retire LACOMME de l'étude de ses observations personnelles, car, dit-il, « il est très délicat d'isoler la corticothérapie d'un véritable complexe thérapeutique comprenant en outre accouchement prématuré provoqué et exsanguino-transfusion ».

Notre travail en ce domaine est extrêmement fragmentaire, et nous n'avons pu réunir que quelques observations de mères ayant reçu un traitement de corticoïdes pendant leur gestation.

D'une part, nous avons vu mourir *in utero* des enfants dont la mère recevait du Cortancyl depuis les premiers mois de la grossesse : observations 1053 (mai 1960), 1168 (mai 1962), 1385 et 1386 (juin 1962).

D'autre part, en faveur de cette thérapeutique, pouvons-nous rapporter les observations de 3 mères ayant eu des antécédents de maladie hémolytique extrêmement sévères, et qui ont vu leurs taux d'anticorps rester constants après avoir reçu du Cortancyl à partir du 3^e mois de leur grossesse. Mais il faut reconnaître que

dans les 3 cas, les enfants étaient très sévèrement atteints : observations 1718 (août 1962), 795 (avril 1962), 1028 (mai 1962).

3° LE TRAITEMENT OBSTÉTRICAL.

Dans l'état actuel de nos connaissances, la seule prophylaxie efficace de la maladie hémolytique semble être l'interruption de la grossesse de façon à soustraire le fœtus à l'action nocive des agglutinines. Ce geste ne doit pas être accompli trop précocement de crainte de faire naître un enfant débile se défendant mal.

Cette façon de voir fut préconisée dès 1945 par DIAMOND aux Etats-Unis. C'était aussi l'avis de nombreux auteurs français, en particulier PIGEAUD, REVOL, LACOMME... lorsque le même DIAMOND affirma que l'accouchement provoqué augmentait la fréquence de l'ictère nucléaire.

Ce fut ensuite le mérite de GABRIEL dans sa thèse (Lyon, 1954) de montrer que l'accouchement provoqué moins d'un mois avant terme (tel qu'on le pratique presque systématiquement à la Clinique obstétricale de Lyon) :

- n'augmente pas la fréquence de l'ictère nucléaire,
- et permet d'obtenir des enfants paraissant moins gravement atteints à la naissance.

a) *Les indications de l'accouchement prématuré provoqué :*

Nous ferons de larges emprunts à la thèse de GABRIEL, car les critères sont restés les mêmes depuis 1954.

Certaines indications sont formelles :

Le père est Rh+ homozygote probable.

Le père est Rh+ hétérozygote probable, mais la courbe d'anticorps laisse prévoir un enfant à naître Rh+, et ceci même si les antécédents obstétricaux maternels permettent d'être optimiste, même si les taux d'anticorps terminaux maternels restent bas.

Dans tous ces cas, l'accouchement sera provoqué entre 3 et 4 semaines avant le terme présumé si la radiographie fœtale montre un fœtus suffisamment développé et ossifié (point de Béclard).

Certaines indications sont discutables :

Le père est hétérozygote et les agglutinines restent stationnaires ou même diminuent en fin de grossesse.

Lorsque l'on ne possède qu'un dosage tardif des agglutinines.

Dans ces cas, le déclenchement se fera 10 à 15 jours avant le terme présumé.

Remarquons que dans ces indications, on court délibérément le risque de faire naître un enfant Rh—, mais qui n'aura pas à souffrir de ce déclenchement peu précoce.

C'est ainsi que de 1954 à 1962, on fit naître 16 enfants Rh— par accouchement provoqué. Ce sont les observations 1170 (mai 1956), 487 (mai 1957), 2033 (sept. 1957), 1564 (juillet 1958), 412 (fév. 1959), 527 (mars 1959), 2065 (sept. 1958), 2163 (sept. 1959), 2943 (déc. 1959), 1375 (juin 1960), 2649 (déc. 1960), 1258 (mai 1961), 2784 (déc. 1961), 595 (mars 1962), 678 (mars 1962), 1330 (juin 1962).

Ces observations auraient certainement bénéficié d'un pronostic plus précis (examen du liquide amniotique). Cependant, parmi ces 16 observations, le Centre de Transfusion de Lyon ne fit que 3 erreurs certaines de pronostic.

b) *Les techniques utilisées.*

A priori, trois méthodes pourraient être utilisées. Une seule en fait l'est de façon habituelle.

C'est la mise en place d'une bougie de Kraüse qui constitue la méthode d'élection à la Clinique obstétricale de Lyon. Entre des mains entraînées, cette technique donne d'excellents résultats et très peu d'incidents.

Le déclenchement médicamenteux est très rarement utilisé ; on y a parfois recours après échec du déclenchement mécanique. On utilise alors la méthode de Théobald par perfusion d'extraits post-hypophysaires ou d'Ocytocine.

La césarienne n'est mise en œuvre que lorsqu'il existe une dystocie ou des contre-indications à l'accouchement par les voies naturelles, ou enfin lorsque les conditions du déclenchement artificiel ne sont pas réalisées.

Pour nos 204 observations, il y eut 98 accouchements spontanés, soit près de 50 % des cas. Cependant de ce lot, il convient de soustraire 56 observations de femmes qui accouchèrent avant la tentative de mise en place de la bougie de Kraüse ; ceci ramène en fait à 39 le nombre d'accouchements pour lesquels aucune thérapeutique obstétricale n'avait été prévue.

Il y eut par ailleurs 106 accouchements provoqués dont :

- 79 par moyen mécanique (75 % des cas environ),
- 9 par moyen médicamenteux (8 % des cas environ),
- 18 par césarienne (17 % des cas environ).

Année	ACCOUPEMENTS SPONTANÉS				ACCOUPEMENTS PROVOQUÉS			
	Total des Acts spontanés	Act avant B. de K.	Acts spontanés voulus		Total des Acts provoqués	B. de K.	Césariennes	Perfusions
1954	1	0	1		1	1	0	0
1955	13	6	7		6	2	2	2
1956	9	7	1		9	8	1	0
1957	6	4	2		11	8	3	0
1958	13	10	3		16	14	1	1
1959	12	7	5		18	15	1	2
1960	14	4	8		10	7	2	1
1961	17	12	5		20	14	4	2
1962	13	6	7		15	10	4	1
Totaux	98	56	39		106	79	18	9

Pour 3 accouchements spontanés, il nous a été impossible de savoir si le projet de mise en place d'une

B. de K. avait été fait.

Abréviations utilisées :

Acts = accouchements

B. de K. = bougie de Krause

4° LE TRAITEMENT CURATIF CHEZ LE NOUVEAU-NÉ.

Le diagnostic de maladie hémolytique étant fait, soit par la seule clinique, soit avec l'aide du laboratoire, de quelles armes thérapeutiques disposons-nous ?

a) *L'exsanguino-transfusion :*

Elle apparaît à l'heure actuelle comme la méthode de choix. On utilise du sang iso-groupe Rh—. La quantité utilisée est de l'ordre de 3 fois la masse sanguine qui est appréciée en fonction du poids de l'enfant.

Cette exsanguino-transfusion est faite systématiquement dès les premières heures de la vie, s'il existe des signes cliniques évidents. Mais un taux de bilirubine indirecte supérieur à 3 mg % et un taux d'hémoglobine inférieur à 14,8 g %, même en l'absence de signes cliniques, constituent pour nous des critères formels, bien que ce dernier taux soit critiquable si l'on en croit le Dr JOUVENCEAUX.

L'EST sera itérative, dite alors de drainage, dès que la bilirubine indirecte (que l'on suit régulièrement par des dosages répétés) avoisine le chiffre de 20 mg %. Elle sera recommencée autant de fois que cela sera nécessaire. Elle peut d'ailleurs être complétée par une petite transfusion si, dans les jours qui suivent, l'enfant présente une anémie.

Dans notre travail, sur 204 observations d'iso-immunisation, il y eut 39 enfants peu atteints qui ne subirent pas d'EST.

95 enfants subirent une seule EST. Dans ce groupe, il y eut 6 morts fœtales à déplorer, dont 2 au cours de l'EST par syncope et 4 morts dans les suites éloignées de l'EST.

29 enfants durent subir 2 EST successives, en raison de la persistance d'un taux dangereux de bilirubine. (Il y eut une mort à déplorer dans les suites éloignées.)

Enfin, 1 enfant dut subir 3 EST successives pour la même raison avec un résultat excellent.

Au total, 154 EST furent pratiquées pour l'ensemble des observations qui nous intéressent.

La mortalité globale après EST s'élève à 7, soit 5,6 % environ.

b) *Les thérapeutiques associées :*

En même temps que l'EST, l'enfant subit systématiquement une cure d'antibiotiques (Pénicilline le plus souvent), pour obvier

aux complications infectieuses toujours possibles et reçoit aussi de la vitamine K qui est mal synthétisée pendant les premiers jours de la vie.

MOULINIER a proposé l'administration de corticoïdes chez le nouveau-né, comparant cette thérapeutique à une EST médicamenteuse. L'attrait de cette thérapeutique paraît moins évident à l'équipe du Centre de Transfusion de Lyon, et nous ne disposons que d'un faible nombre d'observations ne nous permettant pas de tirer des conclusions. Les doses pouvant être utilisées sont de l'ordre de 1 à 2 mg de Cortancyl par kg de poids.

On conçoit cependant l'intérêt particulier de cette thérapeutique en cas d'hyperbilirubinémie persistante après 1 ou 2 EST, surtout lorsque les conditions techniques de l'EST rendent sa réalisation difficile.

Depuis quelques années, on a proposé les extraits de foie lyophilisés qui facilitent le métabolisme de la bilirubine indirecte, d'hémolyse en bilirubine directe glycuco-conjuguée, qui sera excrétée dans la bile, les urines, les fèces.

Enfin, certains cholérétiques de synthèse ont pu être administrés, surtout dans les cas d'élimination biliaire difficile du fait du syndrome « bile épaisse » qui peut être rencontré au décours de la maladie hémolytique.

c) Le problème de l'allaitement :

Nous ne pouvons clore ce chapitre sans dire un mot de ce problème sur lequel les idées ont considérablement évolué depuis vingt ans.

En 1942, WITEBSKI découvrit la présence d'agglutinines anti-Rh dans le lait des femmes iso-immunisées ; il en conclut à la nocivité de l'allaitement qui pouvait être capable de prolonger l'hémolyse.

Puis en 1947, CATHIE montra que les anticorps Rh absorbés par le nourrisson par voie buccale n'étaient pas retrouvés dans le sérum. Ces données furent momentanément réfutées par BUHOT lors du Congrès Anti-Rh d'Amsterdam en 1949. Cet auteur admit la nocivité de l'allaitement maternel au moins pendant la période néonatale.

C'est ainsi qu'à cette époque, on en était arrivé à recommander l'ébullition du lait maternel pour détruire les agglutinines lorsque pour une raison médicale, on ne voulait pas priver le nourrisson de cet allaitement maternel.

Enfin, ce furent les travaux de MOULINIER, de Bordeaux, qui démontra l'inactivation gastrique des agglutinines par dénaturation partielle à la condition que le pH gastrique soit suffisamment bas. Par contre, dans les premiers jours de la vie, l'acidité gastrique est faible et les agglutinines non modifiées peuvent passer la barrière intestinale, mais à un taux minime non dangereux pour l'enfant.

Aussi en est-on arrivé à une attitude beaucoup moins restrictive qu'au début : si l'ictère de l'enfant est peu intense et si les agglutinines maternelles du lait, ou plutôt du sang, sont peu élevées, l'allaitement sera autorisé immédiatement.

Dans l'hypothèse contraire, cet allaitement sera différé de quelques jours.

CHAPITRE IV

LES RÉSULTATS FŒTAUX

1^o LES RÉSULTATS IMMÉDIATS.

Nous rapportons nos résultats statistiques et les comparons à ceux de la thèse de GABRIEL.

Sur 204 observations, il y eut 41 morts fœtales, soit une mortalité globale de 20 %, alors que GABRIEL avançait le chiffre de 31 %.

Ces 41 morts se répartissent de la façon suivante :

- 29 morts *in utero*, soit 14,2 % de nos observations
(Gabriel : 15,5 %),
- 12 morts précoces, soit 5,8 % de nos observations
(Gabriel : 15,5 %).

164 enfants sont sortis vivants du service, soit 80,3 % de nos observations (Gabriel : 69 %).

Enfin, alors que GABRIEL déplorait 5 cas, soit 11 % d'ictère nucléaire, personnellement nous n'en avons observé aucun cas entre 1954 et 1962.

De tout ceci il ressort :

a) Qu'à dix ans d'intervalle, le pourcentage de mortalité fœtale *in utero* est remarquablement constant, voisin de 15 % dans les deux statistiques.

Si l'on se rapporte à nos 28 observations où il y eut mort *in utero*, on constate que tous ces cas, sauf un, étaient au-dessus de toute ressource thérapeutique (les enfants étant morts 30 jours au moins avant le terme présumé).

Voici approximativement les dates des morts fœtales :

1 fois à 6 mois	4 fois à 7 mois et 2 semaines
1 fois à 6 mois et 1 semaine	10 fois à 7 mois et 3 semaines
1 fois à 6 mois et 2 semaines	5 fois en fin du 8 ^e mois
3 fois au début du 7 ^e mois	1 fois au voisinage du terme

b) Que pendant la même période, le pourcentage de morts précoces après la naissance par maladie hémolytique anti-Rh passe de 15,5 % dans la statistique de GABRIEL à 5,8 % dans la nôtre.

Ceci est certainement à mettre sur le compte du meilleur dépistage des iso-immunisations et de la meilleure appréciation du risque encouru par l'enfant en fin de grossesse. Il faut également faire intervenir la mise en œuvre systématique de l'accouchement prématuré provoqué et le recours aux exsanguinotransfusions massives et répétées aussi souvent que le nécessite l'état de l'enfant.

c) Que le pourcentage d'enfants sortis vivants du service passe de 69 % dans la thèse de GABRIEL à 80 % dans la nôtre.

De plus, on assiste pendant cette période à la disparition complète de l'ictère nucléaire.

2° BILAN DE LA MORTALITÉ EN FONCTION DE LA THÉRAPEUTIQUE.

Nous ne jugerons que de la thérapeutique obstétricale, puisque dans les deux groupes (accouchements spontanés et accouchements provoqués), la thérapeutique appliquée aux enfants fut la même (EST quand leur état le nécessitait). Nous avons ainsi deux groupes d'importance numérique voisine.

Dans le groupe des accouchements spontanés non provoqués, il y a 98 observations. Il y eut à déplorer 31 décès dont 7 morts précoces.

Dans le groupe des accouchements provoqués, il y a 106 observations, 10 morts fœtales à déplorer dont 5 morts précoces.

A première vue, il semblerait que dans le groupe des accouchements prématurés provoqués la mortalité soit 3 fois plus faible que dans l'autre et que de ce fait, le risque encouru par l'enfant soit beaucoup plus faible.

En fait, une analyse plus serrée des résultats montre qu'il n'en est rien.

En effet, dans le premier groupe figurent toutes les morts fœtales *in utero* pour lesquelles on s'est abstenu de déclencher l'accouchement.

Si l'on veut calculer alors le risque de mortalité pour un enfant né vivant, il faut utiliser le chiffre des morts rapides pour les deux groupes envisagés.

Année	ACCOUCHEMENTS SPONTANÉS				ACCOUCHEMENTS PROVOQUÉS			
	Nombre d'Acts	Mortalité	Morts précoces		Nombre d'Acts	Mortalité	Morts précoces	
1954	1	0	0		1	0	0	
1955	13	5	2		6	1	1	
1956	9	3	0		9	1	1	
1957	6	0	0		11	0	0	
1958	13	5	0		16	2	2	
1959	12	3	2		18	1	0	
1960	14	3	0		10	1	0	
1961	17	6	3		20	3	1	
1962	13	6	0		15	1	0	
Totaux	98	31	7		106	10	5	

On voit alors qu'il y a 7 décès pour 98 observations d'accouchements spontanés ; le risque est de 7,1 %.

Il y a 5 décès pour 106 observations d'accouchements provoqués ; le risque est de 4,6 %.

Il semble donc que le fait d'interrompre prématurément la gestation ne soit pas un handicap pour l'enfant, puisque, bien au contraire, le risque de mortalité est diminué dans des proportions non négligeables.

3° LES RÉSULTATS ÉLOIGNÉS.

Notre embarras est grand en abordant ce paragraphe. En effet, il ne nous a jamais été possible d'examiner ces enfants « sortis en bon état » du service.

Nous ne pouvons donc affirmer que leur développement psycho-moteur fut satisfaisant. Pour quelques observations, nous pouvons avancer que le développement des enfants correspondants fut grossièrement normal, car les mères revues à l'occasion d'une grossesse ultérieure affirmèrent que leur enfant se développait harmonieusement. On sait cependant combien sont fragiles les affirmations des parents lorsqu'il s'agit de juger leur enfant.

Dans quelques rares observations privilégiées (1402, juin 1959, et 831, avril 1961), où l'atteinte foetale avait été gravissime les premiers jours, un électro-encéphalogramme fut pratiqué avant la sortie de l'enfant du service ; ils furent tous les deux normaux. Ceci ne veut d'ailleurs pas dire que ces enfants se seront développés au point de vue psycho-moteur de façon satisfaisante.

En conclusion, s'il nous semble facile d'affirmer la disparition de l'ictère nucléaire depuis 1954, nous ne pouvons pas affirmer que nos enfants n'ont pas présenté de séquelles neuro-psychiques.

Cependant, la confrontation des renseignements fournis par les pédiatres et les accoucheurs de la région lyonnaise avec nos propres conclusions, nous incline à penser que ces enfants ont un niveau mental identique ou très voisin de celui des autres enfants. Tout au plus peut-on retenir pour certains d'entre eux des troubles psychiatriques minimes à type d'instabilité caractérielle.

En ce domaine, nous sommes beaucoup moins pessimistes que PREISLER et coll. qui concluent à la relative fréquence des perturbations de l'électro-genèse cérébrale et rapportent quelques cas de comitialité dans les suites éloignées de maladie hémolytique. Notre conclusion en ce domaine est très voisine de celle de BOVER-DUBOIS et coll., de Genève (*Pédiatrie*, t. XII, n° 2, 1957).

4° LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES.

Nous en avons observé trois. Il nous semblerait bien hasardeux d'affirmer que la maladie hémolytique ait joué un rôle dans leur constitution. Nous avons rencontré :

- 1 absence congénitale des tibias (obs. 1226, juin 1956),
- 1 hypospadias (obs. 2169, oct. 1956),
- 1 enfant d'aspect mongoloïde porteur d'une malformation cardiaque complexe (obs. 1002, mai 1961).

CONCLUSIONS

PRONOSTIC ET RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES DE L'ISO-IMMUNISATION ANTI-RHÉSUS

Nous rapportons l'analyse de 204 observations d'iso-immunisation anti-Rhésus avec maladie hémolytique du nouveau-né colligées en série à la Clinique obstétricale de Lyon du 1^{er} juillet 1954 au 31 décembre 1962, ainsi que 16 observations d'enfants indemnes nés de mères iso-immunisées.

Au cours d'une grossesse, lorsque la mère est porteuse d'anticorps anti-Rh, les éléments du pronostic comportent :

1. La prévision du facteur Rhésus de l'enfant à naître.

En cas d'hétérozygotisme paternel probable (50 cas), l'analyse de la courbe des anticorps a conduit à un pronostic exact dans 34 cas, soit 70 % des cas environ.

Dans 13 cas, le pronostic est resté incertain :

— soit que le taux des anticorps est resté à un taux toujours très bas ;

— soit que le taux est resté constant.

Trois fois un pronostic paraissant justifié s'est révélé faux après la naissance de l'enfant.

Il y a donc lieu de penser que le dosage de la bilirubine dans le liquide amniotique prélevé par ponction trans-abdominale aurait pu apporter dans 30 % des cas d'hétérozygotisme paternel probable un élément supplémentaire d'appréciation.

En cas d'homozygotisme paternel probable (87 cas), tous les enfants (87) étaient Rh+ ; la prévision était donc exacte dans 100 % des cas.

2. La prévision du degré de l'atteinte fœtale est basée sur :

a) *Les antécédents obstétricaux maternels* : si l'on met à part les observations d'iso-immunisations post-transfusionnelles, on peut observer que le nombre des formes sévères augmente au fur

et à mesure de l'élévation du rang de la grossesse et que les formes légères disparaissent au-delà de la septième grossesse. Parallèlement, le nombre des morts *in utero* augmente, tandis que le nombre des morts précoces reste constant, relativement modéré.

b) *Le taux des anticorps à huit mois et demi :*

Lorsque les anticorps sont bas, inférieurs à 1/8, il n'y a pas de mortalité fœtale, ni par mort précoce, non plus que par mort *in utero*.

Lorsque les anticorps sont élevés, supérieurs à 1/64, on assiste à la disparition progressive des formes légères qui devient totale lorsque le taux de 1/256 est atteint. Pour l'ensemble de ce groupe, la mortalité reste toujours au-dessus de 20 %.

Lorsque les anticorps sont compris entre 1/8 et 1/64, les formes légères représentent de 20 à 30 % des observations, la mortalité reste alors entre 10 et 20 %.

L'analyse conjuguée de ces deux éléments permet de se faire une idée du degré de l'atteinte fœtale dans la majorité des observations.

Les résultats thérapeutiques sont comparés à ceux de 1954 (thèse de Gabriel).

Sur 204 observations, il y eut :

Mortalité globale	41 cas soit 20	% (Gabriel 31 %)
Morts <i>in utero</i>	29 cas soit 14,2	% (Gabriel 15,5 %)
Morts précoces	12 cas soit 5,8	% (Gabriel 15,5 %)
Enfants sortis vivants du service	164 cas soit 80	% (Gabriel 69 %)
Ictère nucléaire	0 cas soit 0	% (Gabriel 11 %)

Les résultats thérapeutiques sont donc intéressants par la diminution de la mortalité globale qui est le reflet de celle des morts précoces et surtout par la disparition de l'ictère nucléaire.

Vu et permis d'imprimer.
Lyon, le 26 octobre 1964.

Vu, le Doyen :
J.-F. CIER.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
P. LOUIS.

Le Président de Thèse :
Pr. PIGEAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Notre bibliographie n'a pas la prétention d'être exhaustive; nous n'y avons fait figurer que les publications récentes ou celles qui ont particulièrement retenu notre attention.

- BERGER (C.). — Six années de dépistage et de traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né. *Thèse*, Lyon, 1962.
- BOVET-DUBOIS (N.), GAUTIER (A.) et BRETTON R. (de Genève). — Résultats lointains de l'exsanguino-transfusion dans les cas d'incompatibilité fœtale. *Pédiatrie*, t. XII, n° 2, 1957, p. 155-161.
- BROCHIER (A.). — *Puériculture ante-natale*. Vigot, édit.
- CAMENEN (X.) et Coll. — Les lésions hépatiques de la maladie hémolytique par iso-immunisation Rh et le rôle de cette affection dans l'étiologie des cirrhoses congénitales du foie. *Cah. Collège Méd. Hôp.*, 4, 752, oct. 1963.
- CLARKE (C. A.) et Coll. — Further experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. *British Med. J.*, n° 5336, 979, avril 1963.
- DE MURALT (G.). — Hémorragie fœto-maternelle et iso-immunisation anti-Rh. *Schweiz. Med. Wschr.*, 93, 1079, août 1963.
- GABRIEL (H.). — La maladie hémolytique péri-natale. *Thèse*, Lyon, 1954.
- GABRIEL (H.), JOUVENCEAUX (A.). — *La disparition pratique de l'ictère nucléaire au cours et en dehors de la maladie hémolytique du nouveau-né*. XV^e Congrès Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue franç., Marseille, 1957.
- GARMIER (R.). — Incompatibilité A au cours de la grossesse. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue franç.*, 5, 2, 177-178, 1953.
- GARMIER (R.). — Mort du fœtus *in utero*; incompatibilité A, apparition tardive de l'anticorps anti-A. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue franç.*, 5, 2, 178-179, 1953.
- GARMIER (R.), GABRIEL (H.), JOUVENCEAUX (A.). — Mort du fœtus *in utero*, antagonisme Rh et iso-immunisation anti-A. *Bull. Soc. Gyn. et Obst.*, 3, 2, 284, 1951.
- GUÉGUEN (J.). — Influence de la thérapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse, sur l'état de l'enfant à la naissance. *Presse Méd.*, 70, 51, 2441-2443, 1962.
- GUIBRETIERE (J.) et Coll. — A propos de 15 cas d'iso-immunisations fœto-maternelles mixtes ABO-Rh. *Presse Méd.*, 71, 561, mars 1963.
- GUILHEM (P.), PONTONNIER (A.), DUCOS (J.), ESPAGNO (G.), GRYNFONGEL (M.), MARTY (Y.). — *Notre expérience concernant la détermination des groupes sanguins du fœtus in utero*. IV^e Congrès International de Transfusion sanguine, Toulouse, juin 1962.

- JOUVENCEAUX (A.), REVOL (L.). — A propos du traitement et de la surveillance de la maladie hémolytique du nouveau-né. Micro (et macro)-méthodes de dosage de la bilirubine. *Presse Méd.*, 64, 1440, 1957.
- JOUVENCEAUX (A.), BRIZARD (C.-P.), MICHAUD (D.), REVOL (L.). — Considérations sur la pathogénie et le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur Rh. *Pédiatrie*, 13, 583-603, 1958.
- JOUVENCEAUX (A.), BRIZARD (C.-P.), MICHAUD (D.), REVOL (L.). — Le traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né due au facteur Rh. *Transfusion*, 1, 4, 378, 1958.
- JOUVENCEAUX (A.), BRIZARD (C.-P.), REVOL (L.). — Prévention et traitement de la maladie hémolytique néo-natale Rh. *Revue Lyon. Méd.*, 10, 367, 1961 (numéro spécial).
- JOUVENCEAUX (A.), MICHAUD (D.). — *Problèmes posés par l'incompatibilité Rh fœto-maternelle*. Masson et Cie, édit., Paris, 1961.
- LACOMME (M.) et Coll. — La corticothérapie chez 44 femmes enceinte présentant une iso-immunisation anti-Rh sévère. Analyse et résultats. *Gyn. et Obst.*, 62, 27, mars 1963.
- LEWI (S.) et MAYER (M.). — La surveillance sérologique dans le dépistage de l'iso-immunisation fœto-maternelle et la prophylaxie de l'érythroblastose fœtale. Pratique actuelle et perspectives d'avenir. *Gyn. et Obst.*, 62, 267, mai 1963.
- LYONNET, JOUVENCEAUX (A.) et GAUCHERAND. — Intérêt du dépistage systématique pour prévenir la maladie hémolytique du nouveau-né. *Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Langue franç.*, 1963.
- MARTIN (P.). — Onze observations d'iso-immunisations anti-Rhésus post-transfusionnelles. *Thèse*, Lyon, 1960, Bosc, édit.
- MAYER (M.), GUÉRITAT (P.), DUCAS (P.) et LEWI (S.). — L'examen du liquide amniotique. Élément essentiel du pronostic ante-natal de l'érythroblastose fœtale. *Presse Méd.*, 69, 54, 2493-2495, 1961.
- MICHAUD (D.). — Problèmes posés par l'incompatibilité Rh fœto-maternelle. *Thèse*, Lyon, 1961.
- MOULINIER (J.). — L'allaitement maternel des enfants atteints de maladie hémolytique. *Semaine Hôp. Paris*, 29, 445, 1953.
- MOULINIER (J.). — *Faut-il sevrer les enfants atteints de maladie hémolytique ?* II^e Congrès Nat. de Transfusion sanguine, Bordeaux, 1956.
- MOULINIER (J.). — La prédiction de la maladie hémolytique péri-natale. *Rev. Hémat.*, 15, 4, 275-281, 1960.
- PIGEAUD (H.), REVOL (L.), GARMIER (R.), FAVRE-GILLY (J.), GABRIEL (H.). — Fibrinolyse chez une femme présentant une grossesse arrêtée et une incompatibilité Rh ; mort de la malade par hémorragie incoercible. *Bull. Soc. Féd. Gyn. et Obst.*, 3, 649, 1951.
- PIGEAUD (H.), DUMONT (M.), NEUMANN (E.) et BLANC (P.). — Ascite chez un nouveau-né atteint d'érythroblastose. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. Langue franç.*, 4, 391-392, 1952.

- PIGEAUD (H.), GABRIEL (H.). — Interruption prématurée thérapeutique de la gestation en cas d'iso-immunisation anti-Rh. *Gyn. et Obst.*, 54, 2, 202-208, 1955.
- PIGEAUD (H.), GABRIEL (H.). — Le traitement de la maladie hémolytique péri-natale. *Pédiatrie*, 13, 3, 251-257, 1958.
- PIGEAUD (H.), NEUMANN (E.), CONTI (C.). — Un signe radiologique nouveau, mis en évidence au voisinage du terme chez les fœtus de mères présentant une iso-immunisation anti-Rh. *Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. Langue franç.*, 11, 376, 1959.
- PREISLER (O.) et Coll. — Morbus hæmolyticus neonatarum und spätere Entwicklung der Kinder. *Dtsch. Med. Wschr.*, 88, 1828, sept. 1963.
- REVOL (L.), VIALLET (H.). — Considérations sur 20 cas de maladie hémolytique du nouveau-né traités par transfusion de sang Rh négatif. *Lyon Méd.*, n° 32-33, p. 81 et 97, 1949.
- REVOL (L.), JOUVENCEAUX (A.). — Données nouvelles de la maladie hémolytique du nouveau-né et du fœtus. *J. Méd. Lyon*, 31, 733, 613-608, 20 juillet 1950.
- REVOL (L.). — Deux cas de sauvetage acrobatique de maladie hémolytique du nouveau-né. Plaidoyer en faveur de l'accouchement provoqué. Montpellier, réunion d'inauguration du Centre de Transfusion, mai 1952.
- REVOL (L.), JOUVENCEAUX (A.). — La courbe de bilirubinémie dans la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité Rh. *Bull. Soc. Royale Belg. Gyn. et Obst.*, 26, 421, 1956.
- SALMON (C.). — Anémie hémolytique par iso-hétéro-immunisation. Rapport au IV^e Congrès national de Transfusion sanguine, Toulouse, juin 1962.
- SIMULA (C.). — Interruption de grossesse en cours du 9^e mois dans les iso-immunisations anti-Rhésus. *Thèse*, Lyon, 1964.
- VARANGOT (J.) et TCHOBROUTSKY (C.). — Corticothérapie et grossesse. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, mars-avril 1962, 2, 2, 265-272.
- VERGER (P.) et Coll. — Etude pathologique et thérapeutique de l'anasarque fœto-placentaire. *Arch. Franç. de Péd.*, 20, 417, avril 1963.
- WUILLERET (B.). — La maladie hémolytique péri-natale par incompatibilité sanguine. *Praxis*, 52, 508, avril 1963.
- ZIPURSKY (A.) et Coll. — The transplacental passage of fetal red blood-cells and the pathogenesis of Rh immunisation during pregnancy. *The Lancet*, n° 7306, 489, sept. 1963.

Table des matières

	Page
INTRODUCTION	19
CHAPITRE I Matériel d'étude	21
CHAPITRE II Le pronostic des iso-immunisations anti-Rh en cours de grossesse	30
CHAPITRE III Les indications thérapeutiques	52
CHAPITRE IV Les résultats fœtaux	59
CONCLUSIONS	64
BIBLIOGRAPHIE	66

Imprimerie Martel, Givors.
